

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE ENTREPRISES A L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS PENDANT L'ANNÉE 1910

(Suite et fin.)

II

PROPRIÉTÉS DU VIRUS EXANTHÉMATIQUE

par CHARLES NICOLLE, A. CONOR et E. CONSEIL

I. — MICROSCOPE. ULTRAMICROSCOPE.

Le sang des singes infectés, examiné aux diverses périodes de la maladie expérimentale, ne nous a montré aucune forme microbienne. Les corps décrits par Ricketts et Wilder sont trop rares dans le sang des malades pour qu'on puisse les considérer comme les agents pathogènes du typhus exanthématique ; nous ne nous en occuperons donc pas.

II. — FILTRATION DU VIRUS.

QUESTION DE LA VIRULENCE DU SÉRUM NON FILTRÉ.

Nous avons été précédés dans nos recherches sur la virulence du sérum et la filtration du virus par Anderson et Goldberger d'une part, Ricketts et Wilder de l'autre. Nous rappellerons leurs expériences afin de les comparer aux nôtres. Nous tirerons ensuite une conclusion de l'ensemble.

Nos prédécesseurs américains ont utilisé dans tous leurs essais le *sérum obtenu par centrifugation du sang défibriné* ; ils le diluaient dans l'eau physiologique et le filtraient sur bougie Berkefeld.

1. — *Expérience d'Anderson et Goldberger (unique) : Macacus rhesus*, inoculé dans la cavité péritonéale avec 5 centimètres cubes de sérum humain filtré, résultat négatif. Deux *M. rhesus* témoins, inoculés avec 6 et 8 centimètres cubes de sang défibriné du même malade, typhus typique.

2. — *Expériences de Ricketts et Wilder. Première expérience : M. rhesus*, inoculé dans la cavité péritonéale avec 8 centimètres cubes de sérum humain filtré, résultat négatif ; éprouvé un mois plus tard avec 7 centimètres cubes de sang virulent, ce singe prend le typhus. Témoin, un *M. rhesus* inoculé avec 8 centimètres cubes de sérum humain non filtré du même cas, typhus mortel. *Deuxième expérience* : Cette expérience, citée sans détail par les auteurs, aurait été pratiquée dans les mêmes conditions et aurait donné les mêmes résultats.

Nos expériences ont été réalisées avec le *sérum obtenu par coagulation spontanée* du sang et la filtration pratiquée sur *bougie Berkefeld du modèle le plus perméable*, six heures environ après la séparation du sérum et du caillot. L'imperméabilité du filtre aux bactéries a été vérifiée dans tous les cas par l'emploi des deux procédés classiques ; addition d'eau de conduite et de quelques gouttes d'une culture du microbe de choléra des poules au sérum avant filtration, puis culture du filtrat en bouillon et sur agar et inoculation au lapin. Jamais le bouillonensemencé n'a cultivé et jamais le lapin injecté avec le filtrat n'a contracté le choléra des poules (les lapins témoins inoculés avec une goutte de sérum non filtré sont morts au contraire dans le délai d'une douzaine d'heures après l'inoculation). Les bougies Berkefeld, utilisées dans nos expériences, étaient donc imperméables aux bactéries les plus petites. Elles l'étaient également aux corps de Ricketts et Wilder dont les dimensions sont infiniment supérieures à celles du bacille du choléra des poules.

1^{re} SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — *Le virus utilisé est le sang du chimpanzé 3*, atteint de typhus expérimental au deuxième jour et recueilli par saignée dans la nuit du 21 au 22 mai. Plusieurs témoins inoculés en même temps avec le sang complet ont contracté une infection typique : bonnets chinois 19 et 20, *rhesus* 1 et 3 ; le virus du bonnet chinois 19 a fourni ensuite

sept passages (voir plus haut les observations et les courbes) ; de plus, des poux nourris pendant la même nuit sur ce chimpanzé ont transmis le typhus aux deux bonnets 28 et 29 (voir leurs observations et leurs courbes au chapitre suivant).

La saignée du chimpanzé 3 avait été pratiquée vers 2 heures du matin ; le même jour, à 7 heures, nous pratiquons la filtration du sérum qui s'est séparé, et nous inoculons à 8 heures (soit *six heures environ après le prélèvement du sang*) les bonnets 22, 46 et 47 avec le sérum filtré, le bonnet 21 avec le même sérum non filtré. Voici l'observation de ces animaux :

Bonnet 21. — Inoculé sous la peau le 22 mai avec 2 centimètres cubes de sérum non filtré. Résultat entièrement négatif. Température prise pendant quarante jours.

Bonnet 22. — Inoculé sous la peau avec 2 centimètres cubes de sérum filtré. Résultat entièrement négatif. Température prise pendant quarante jours.

Bonnet 46. — Inoculé dans la cavité péritonéale avec 4 centimètres cubes de sérum filtré. Résultat entièrement négatif. Température prise pendant quarante jours.

Bonnet 47. — Inoculé sous la peau avec 6 centimètres cubes de sérum filtré. Ce singe a présenté une élévation thermique de 5 à 8 dixièmes de degré du quinzième au vingt-deuxième jour. Donc *résultat douteux*. Nous avons reproduit plus haut la courbe de ce singe (*courbe 37*). Nous jugeons inutile de donner celles des bonnets 21, 22 et 46, elles sont absolument normales.

Un mois et demi (exactement quarante-trois et quarante-quatre jours) *plus tard*, nous avons éprouvé l'immunité de ces quatre singes par l'inoculation intra-péritonéale de sang du bonnet 44 atteint d'un typhus grave aux cinquième et sixième jours. Le sang du bonnet 44 s'est montré virulent pour deux témoins neufs, le bonnet 56 et le magot 4 (voir plus haut leurs observations et les courbes 46 et 47). Voici les résultats de l'inoculation d'épreuve des quatre bonnets de notre expérience :

Bonnet 21. — (Sérum non filtré 2 centimètres cubes). Inoculation d'épreuve le 4 juillet (quarante-trois jours après la première inoculation inefficace) de 5 centimètres cubes de sang du bonnet 39 au cinquième jour de son infection. Incubation six jours, typhus moyen de huit jours de durée, sans hypothermie consécutive. La courbe du bonnet 21 a été donnée plus haut (*courbe 34*).

L'inoculation sous-cutanée de 2 centimètres cubes de sérum non filtré du chimpanzé 3, au deuxième jour de son typhus, n'a donc ni infecté, ni immunisé le bonnet 21.

Bonnet 22. — (Sérum filtré, 2 centimètres cubes). Inoculation d'épreuve le même jour et dans les mêmes conditions que le précédent. Incubation cinq jours ; typhus grave, interrompu par une nouvelle inoculation virulente qui

détermine rapidement la mort de l'animal. La courbe et l'observation du bonnet 22 ont été données plus haut (courbe 35).

L'inoculation sous-cutanée de 2 centimètres cubes de sérum filtré du chimpanzé 3, au deuxième jour de son typhus, n'a donc ni infecté ni immunisé le bonnet 22.

Bonnet 46. — (Sérum filtré, 4 centimètres cubes). Inoculation d'épreuve le 5 juillet (quarante-quatre jours après la première inoculation inefficace), de 5 centimètres cubes de sang du bonnet 39 au sixième jour de son infection. Incubation neuf jours, typhus léger de quelques jours de durée, hypothémie passagère, retour rapide à la normale. La courbe du bonnet 46 a été donnée plus haut (courbe 36).

L'inoculation péritonéale de 4 centimètres cubes de sérum filtré du chimpanzé 3, au deuxième jour de son typhus, n'a donc ni infecté ni immunisé le bonnet 46; il semble cependant qu'elle lui ait conféré une très légère résistance. Pour s'en rendre compte, il suffira de comparer la courbe de ce singe avec celles des deux bonnets précédents et celles des témoins: bonnet 53, inoculé la veille et magot 4, inoculé le même jour avec le sang entier. On verra que l'incubation a été de neuf jours pour ce singe, de 5 et 6 pour les bonnets précédents (inoculés la veille), 7 pour le bonnet 53, 8 pour le magot. L'infection a été grave pour tous ces animaux, et les témoins (bonnet 53, magot 4) n'ont eu leur fièvre arrêtée après onze jours de durée que grâce à la sérothérapie.

Si l'on admet que le bénéfice de l'inoculation de sérum pour ce singe ait été douteux, une semblable opinion ne peut être soutenue pour le bonnet suivant, qu'une dose un peu plus forte de sérum filtré a rendu complètement réfractaire à l'inoculation d'épreuve.

Bonnet 47. — (Sérum filtré, 6 centimètres cubes). Inoculation d'épreuve le même jour et dans les mêmes conditions que le bonnet précédent. Résultat entièrement négatif; pas d'élévation de température, aucun symptôme. Nous jugeons inutile de reproduire ici la courbe de ce singe absolument normale.

L'inoculation sous-cutanée de 6 centimètres cubes de sérum filtré du chimpanzé 3, au deuxième jour de son typhus, a donc produit une réaction thermique faible (infection douteuse) chez le bonnet 47, mais lui a conféré une immunité absolue vis-à-vis d'une inoculation d'épreuve sévère pour les témoins.

2^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — Le virus utilisé est celui d'un malade atteint d'un typhus exanthématique typique, au onzième jour environ de sa fièvre. Température 39 au moment de la saignée. L'examen du malade suivi à l'hôpital Sadiki par le D^r Broc, sa courbe thermique que celui-ci nous a remise, ne laissent aucun doute sur la certitude du diagnostic. De plus, dans le même gourbi, deux autres indigènes ont été frappés comme lui et ont présenté les mêmes symptômes; nous les

avons vus, ils ont été suivis par le D^r Broc, qui nous a également remis leurs observations et leurs courbes.

La saignée du malade 31 a été pratiquée à midi le 26 juin, la filtration à cinq heures du soir et les inoculations une heure plus tard. *Témoin le magot 3*, mort prématurément, la dose de sang inoculé (14 centimètres cubes dans la cavité péritonéale) ayant été trop forte. Nous avons donné plus haut la courbe de ce singe comme exemple de l'effet de l'inoculation d'une dose élevée de sang (*courbe 10*).

Nous avons expérimenté sur les *bonnets* 48, 49, 50, 51; tous les quatre ont été inoculés dans la cavité péritonéale. Le *bonnet 48* a reçu 8 centimètres cubes de *sérum non filtré*, les *bonnets 49, 50, 51* respectivement 18, 12 et 6 centimètres cubes du même *sérum filtré*. Aucun d'eux n'a présenté à la suite le moindre trouble; nous avons donné en tête de ce mémoire les courbes de ces quatre bonnets (courbes 1, 2, 3 et 4), comme types de températures normales chez des singes d'expériences bien portants.

Deux seulement de ces bonnets, le 48 (*sérum non filtré*, 8 centimètres cubes) et le 50 (*sérum filtré*, 12 centimètres cubes), ont été soumis à une inoculation d'épreuve, cinquante-deux jours après la première inoculation inefficace. Le virus employé a été celui du malade 38, atteint d'un typhus très grave, au troisième jour de l'infection; tous deux ont contracté le typhus. On trouvera leurs observations et leurs courbes au chapitre précédent (*courbes 45 et 44*). *Une première inoculation (inefficace) de sérum (filtré ou non) ne leur avait donc point donné l'immunité.*

POSITION DE LA QUESTION. — Ces résultats offrent avec ceux de nos prédécesseurs quelques divergences importantes. Celle qui frappe d'abord est l'*absence de pouvoir pathogène du sérum non filtré dans nos expériences*, alors que ce produit s'est montré actif dans les deux inoculations qu'en ont pratiquées Ricketts et Wilder. Mais les conditions dans lesquelles a été recueilli le sérum utilisé par nous ne sont point identiques à celles dans lesquelles ces auteurs ont opéré. Le sérum employé par eux était obtenu par *centrifugation du sang défibriné*, le nôtre par *coagulation spontanée*; on conçoit que l'inoculation de deux produits différents puisse donner des résultats dissemblables. Cependant, le sérum obtenu par coagulation n'est point cons-

tamment dépourvu de virulence, l'expérience suivante le démontre :

Le bonnet 33 (dont nous avons parlé déjà ci-dessus), inoculé avec 10 centimètres cubes de *sérum non filtré* du bonnet 19 au troisième jour de son typhus, a contracté une infection typique de huit jours de durée après huit jours d'incubation; son sang s'est montré virulent pour le bonnet 39 et, par l'intermédiaire de cet animal, a permis de réaliser six passages. A noter que le temps écoulé entre la prise de sang chez le bonnet 33 et l'inoculation du sérum obtenu par coagulation a été de neuf heures, ce qui implique l'absence de pouvoir bactéricide du sérum sur le virus *in vitro*.

Devant les résultats négatifs de nos expériences et de celles des auteurs avec le *sérum filtré*, nous avons pensé qu'un dernier essai devait être tenté sur l'être le plus sensible, l'*homme*.

Le 9 juillet, l'un de nous, indemne de toute atteinte antérieure (ayant été cependant en contact fréquent avec des malades), reçoit sous la peau 1/4 de centimètre cube de *sérum filtré* du malade 54 (typhus au douzième jour) : aucun symptôme consécutif. Le bonnet 58, *témoin*, inoculé avec 5 centimètres cubes de sang du malade dans la cavité péritonéale, a malheureusement succombé prématurément, ce qui enlève de sa valeur à l'expérience.

Si nous réunissons nos expériences à celles des auteurs, nous obtenons le tableau suivant :

Avec le sérum non filtré obtenu par centrifugation du sang défibriné de malades, inoculé au *rhesus* : deux résultats positifs (infection suivie d'immunisation) sur deux expériences (Ricketts et Wilder).

Avec le sérum non filtré obtenu par coagulation : un résultat entièrement positif (infection suivie d'immunisation) de *bonnet chinois* à *bonnet chinois*; deux entièrement négatifs (ni infection, ni immunisation) de *chimpanzé* à *bonnet chinois* et d'*homme* à *bonnet chinois* (Nicolle, Conon, Conseil).

Avec le sérum filtré obtenu par centrifugation du sang défibriné de malades inoculé au *rhesus* : trois résultats entièrement négatifs (ni infection, ni immunisation), sur trois expériences (Anderson et Goldberger, Ricketts et Wilder).

Avec le sérum filtré obtenu par coagulation : sur trois expériences de *chimpanzé* à *bonnet chinois*, deux résultats négatifs (ni infection ni immunisation). Nous ne tenons pas compte de la faible résistance notée chez le bonnet 46 vis-à-vis de l'inoculation d'épreuve), un résultat qui doit être considéré comme

positif (bonnet 47 : réaction douteuse, mais immunisation consécutive parfaite). (N. C. et C.).

Sur trois expériences d'*homme à bonnet chinois* : trois résultats négatifs (pas d'infection), un seulement des animaux a été soumis à l'inoculation d'épreuve ; il n'avait pas d'immunité ; donc, chez lui, résultat entièrement négatif (N. C. et C.).

Nous ne faisons pas ici état de l'expérience pratiquée sur l'homme (résultat négatif), le bonnet chinois témoin étant mort prématurément avant d'avoir pu présenter les symptômes de l'infection.

DISCUSSION. — 1° *Virulence du sérum non filtré.* — Les expériences dont nous venons de mettre en parallèle les résultats démontrent la *virulence constante du sérum obtenu par centrifugation du sang défibriné*, la *rareté de la virulence du sérum de coagulation*.

Ces deux produits sont tout à fait différents. Le sérum de coagulation, lorsqu'il est parfaitement clair, ne contient que le plasma sanguin débarrassé de la fibrine et de tous les éléments figurés (cellules, hémato blasts) ; les microbes qui peuvent se trouver dans le sang en circulation ne se rencontreront dans le sérum que s'ils étaient libres (c'est-à-dire extra-cellulaires) ; encore une bonne part d'entre eux peuvent-ils avoir été emprisonnés dans le caillot au moment de la coagulation et du fait de sa rétraction.

Les manœuvres nécessitées par la défibrination ont pour résultat de briser nombre de cellules du sang et de répartir leurs débris et leur contenu dans la masse liquide.

Une centrifugation, même parfaite, n'en débarrasse pas entièrement celle-ci. En outre, si les globules blancs ou rouges contenaient des microbes, ceux-ci se trouveraient mis en liberté dans le sérum de défibrination, alors que dans le sérum de coagulation leur présence est théoriquement impossible (pratiquement, ils peuvent s'y rencontrer, mais en si petit nombre que le sérum ne sera doué d'aucune virulence ; il ne faut pas oublier, en effet, en matière de typhus exanthématique, que les singes inférieurs n'offrent qu'une sensibilité relative à l'inoculation du virus et qu'il faut, pour les infecter à coup sûr, une quantité notable de sang, c'est-à-dire beaucoup de microbes).

Qu'on veuille bien admettre un instant l'hypothèse, déjà formulée par l'un de nous, du siège intra-cellulaire du microbe invisible du typhus exanthématique : les effets dissemblables des inoculations du sérum de centrifugation de sang défibriné et du sérum de coagulation s'expliqueront facilement. Le premier produit sera toujours virulent parce que, si nombreuses et si parfaites qu'aient été les centrifugations, il contient de façon certaine des débris cellulaires et les microbes mis en liberté par la destruction des cellules dans les manœuvres de la défibrination. Le sérum de coagulation dans lequel les cellules sont demeurées indemnes et que la rétraction du caillot débarrasse presque totalement des cellules en suspension et de la plupart des microbes libres, ne peut théoriquement être doué d'aucune virulence pour le singe. Il contient en effet trop peu d'éléments virulents : peut-être le serait-il plus souvent pour l'homme, être le plus sensible. (L'expérience négative tentée sur l'un de nous offre donc un danger que nous n'avions sans doute pas assez envisagé. Il ne nous paraît point qu'elle soit à répéter de nouveau.) Même pour le singe, l'absence de virulence du sérum de coagulation ne peut être absolue. Que le sérum ne se sépare pas bien du caillot, qu'il contienne de ce fait un certain nombre de cellules ou bien que la quantité inoculée en soit plus grande, et l'infection du singe pourra être réalisée. C'est ainsi que s'explique, sans doute, le cas du bonnet 35, inoculé dans le péritoine de 10 centimètres cubes de sérum non filtré et qui a contracté le typhus.

La notion d'une *dose suffisante de virus* (traduisez : une quantité suffisante de microbes) doit être à la base de toutes nos appréciations ; son importance est capitale dans la question qui nous occupe. La négliger, c'est s'exposer à des erreurs.

2° *Virulence du sérum filtré.* — Les mêmes réflexions vont nous permettre d'expliquer comment, dans une de nos expériences, nous avons pu, par l'inoculation de sérum filtré, infecter de façon douteuse, mais immuniser solidement, un singe, alors que, dans les expériences d'Anderson et Goldberger, de Richetts et Wilder et dans tous nos autres essais, il n'a été noté que des résultats négatifs.

Avant d'expliquer ce fait, nous devons présenter une remarque préliminaire. L'immunité du bonnet chinois 47 ne

peut être attribuée à un anticorps contenu dans le sérum filtré. Ce sérum provenait du chimpanzé 3, au deuxième jour de son typhus expérimental; à une date aussi précoce du début d'une infection, on ne peut admettre qu'il y ait eu déjà formation d'anticorps. D'autre part, il ne faut pas oublier que le temps écoulé entre l'inoculation du sérum et l'inoculation d'épreuve a été de quarante-quatre jours chez ce singe et que ce délai est plus que suffisant pour qu'une immunité aussi peu durable que celle que confère un sérum (même actif) ait entièrement disparu. Tous les singes témoins de l'inoculation d'épreuve, animaux neufs, et trois singes ayant reçu des doses plus faibles de sérum non filtré et filtré, ont présenté un typhus sévère (moins grave pour celui de ces derniers qui a reçu une dose de sérum légèrement inférieure à celle inoculée au bonnet 47).

Par conséquent, seul le passage au travers du filtre d'un nombre suffisant de microbes a pu conférer l'immunité au bonnet 47; la légère élévation fébrile présentée par lui après le temps d'incubation normal à la suite de l'inoculation de sérum semble bien indiquer qu'il y ait réagi. Nous avons d'autre part signalé le cas de singes immunisés par l'inoculation de quantités de sang incapables de leur donner le moindre symptôme (bonnets 27 et 38).

Comment expliquer dans ces conditions que le sérum filtré inoculé à ce singe ait pu contenir assez de microbes pour créer chez lui l'état réfractaire, alors que, dans les expériences de nos prédécesseurs et dans nos autres essais, nous n'avons rien relevé de semblable?

L'explication, en ce qui concerne les expériences d'Anderson et Goldberger et de Ricketts et Wilder nous paraît être la suivante : Le sérum de sang défibriné, même allongé d'eau physiologique, contient, du fait de la déchirure, de nombreux éléments figurés du sang, des débris cellulaires et des colloïdes de dimensions moléculaires considérables, qui encollent le filtre dès les premiers temps de son fonctionnement et substituent ainsi et presque immédiatement au filtre le plus perméable une membrane colloïdale infranchissable pour les microbes les plus ténus. Donc, dans les expériences pratiquées avec le sérum de sang défibriné, bien que ce liquide soit plus riche en microbes que le sérum de coagulation, un

nombre moindre de ceux-ci passera et la quantité en sera toujours insuffisante pour que le filtrat soit virulent.

Les résultats négatifs de nos collègues américains se comprennent facilement si l'on admet cette hypothèse.

Avec le *sérum de coagulation*, les choses vont tout autrement. Le liquide, théoriquement privé de microbes si l'on admet leur siège intra-cellulaire, en contient cependant pratiquement (par destruction et altérations cellulaires après quelques heures *in vitro*) un certain nombre. Ceux-ci, étant données leurs dimensions de microbes invisibles, traversent aisément le filtre. Il s'en rencontre sensiblement autant après filtration qu'avant. Il suffira donc, pour obtenir un résultat positif, qu'un sérum se trouve plus riche en microbes, que la quantité inoculée en soit plus grande, que leur virulence soit plus élevée ou de telle autre donnée de même ordre encore inconnue de nous (1).

Examinons nos expériences à la lumière de cette hypothèse. Nous voyons que, l'animal réactif étant dans toutes le bonnet chinois, nous avons employé dans celle qui nous a donné un résultat positif sur trois le *sérum de chimpanzé*, et dans la seconde qui ne nous a donné que des résultats négatifs le *sérum humain*. Or, tout, dans nos expériences, s'accorde à prouver que le passage par chimpanzé augmente l'activité du typhus exanthématique pour le bonnet chinois. Nous disposions donc d'un *virus plus actif* pour nos singes dans le cas de la série à laquelle appartient le bonnet 47 que dans la série négative et aussi que nos collègues américains dans leurs expériences.

Le singe 47 ayant, dans sa série, reçu la quantité la plus grande de sérum (6 centimètres cubes au lieu de 2 et 4 pour les autres), c'est-à-dire le nombre le moins restreint de microbes, il est tout naturel qu'il ait bénéficié d'une immunité que n'ont point acquise les témoins (le 46 ayant reçu 4 centimètres, a eu à l'inoculation d'épreuve un typhus plus léger que les autres inoculés de 2 centimètres cubes seulement).

(1) Dans la série qui nous a donné un cas positif, le sérum provenait d'un chimpanzé tout à fait au début de son infection. Les auteurs américains ont opéré sur des malades atteints de typhus exanthématique depuis plusieurs jours. Il se pourrait que le microbe inconnu du typhus eût au début de l'infection des formes plus petites ou de siège ou de propriétés différentes que plus tardivement.

Peut-être trouvera-t-on que c'est là bien des réflexions et bien des hypothèses pour expliquer un seul cas. Ce cas est positif et l'on sait qu'en science un cas positif, fût-il unique, a toujours une valeur plus forte qu'un nombre infini de cas négatifs.

Il est temps cependant de conclure. Nous dirons donc pour terminer que *le sérum de centrifugation du sang défibriné filtré est toujours inactif*, que *le sérum de coagulation l'est généralement aussi, mais point de façon constante*, et que la seule hypothèse qui permette d'expliquer ces faits est que dans les conditions ordinaires le microbe inconnu du typhus exanthématique se trouve en trop faible abondance dans le filtrat pour que sa présence y puisse être mise en évidence par l'infection ou l'immunisation des animaux inoculés. *Ce microbe serait donc un microbe filtrable et probablement à siège intracellulaire.*

III. — ACTION DE LA CHALEUR A 50 DEGRÉS SUR LE VIRUS EXANTHÉMATIQUE.

Le *bonnet* 45 reçoit le 25 juin dans la cavité péritonéale 4 centimètres cubes de sang du *bonnet* 39, préalablement additionné de 0,5 centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 5 p. 100 et chauffé 15 minutes à 50 degrés. Le sang du *bonnet* 39 s'est montré virulent à cette dose pour trois témoins, dont l'un a servi de point de départ à 4 passages par singes. Résultat négatif chez le *bonnet* 45 (1), ni symptômes, ni troubles de la température. Nous jugeons inutile de reproduire ici la courbe absolument normale.

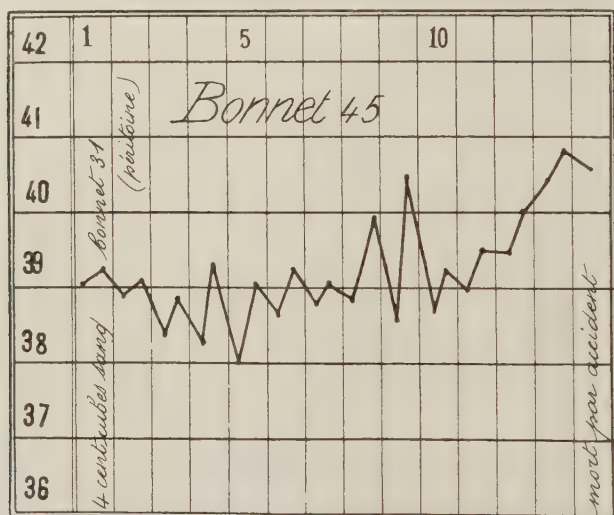
Eprouvé, 25 jours après cette première inoculation négative, avec le sang du *bonnet* 31 (4 centimètres cubes dans la cavité péritonéale), le *bonnet* 45 a contracté un typhus grave après sept jours d'incubation: il est mort au septième jour, des suites d'une ponction cardiaque que la présence d'un volumineux kyste hydatique n'a pas permis de pratiquer dans les conditions d'innocuité ordinaires. Nous donnons ci-joint sa courbe (courbe 51).

Donc, chez le *bonnet* 45, destruction totale du virus en quinze minutes par le chauffage à 50 degrés en présence de citrate de soude (ni infection, ni immunisation).

A. Gaviño et J. Girard, opérant sur un singe du Nouveau Continent, *Ateles vellerosus*, ont obtenu à une même température un résultat différent: 10 centimètres cubes de sang humain défibriné dilué dans parties égales

(1) Sauf une élévation précoce le troisième et le quatrième jours qui doit être attribuée, à notre avis, à des phénomènes d'ordre toxique (poisons des corps microbiens).

d'eau physiologique et chauffé à 50 degrés (sans addition de citrate de soude) pendant 40 minutes ont produit par voie péritonéale l'infection de l'animal dans les mêmes conditions que le témoin ayant reçu même dose du même sang défibriné non chauffé.



COURBE 51.

Dans une autre expérience plus récente, ces mêmes auteurs ont constaté la destruction du virus dans le sang défibriné chauffé à 55 degrés pendant un quart d'heure (inefficacité de 4 centimètres cubes de sang ainsi traité inoculés dans la cavité péritonéale; deux témoins positifs).

On peut conclure de ces expériences que *le microbe du typhus exanthématique est détruit vers 50-55 degrés*. Il ne semble point probable, contrairement aux espérances de Gaviño et Girard, que l'emploi de sang chauffé permette la vaccination préventive du typhus. Il a été exposé en effet, dans un chapitre précédent, que seule une première infection sévère donnait à coup sûr l'immunité contre une inoculation d'épreuve. Il ne faut donc point compter sur les effets immunisants d'une inoculation inefficace.

IV. — ACTION DU SÉRUM « IN VITRO » SUR LE VIRUS EXANTHÉMATIQUE.

Cette action paraît nulle. Rappelons en effet que le sérum du bonnet 19, inoculé au bonnet 35 neuf heures après le prélève-

ment du sang, s'est montré hautement virulent pour cet animal à la dose de 10 centimètres cubes dans la cavité péritonéale. Le sang aussitôt recueilli avait été placé à une température de $+ 12$ degrés environ.

III

ÉTIOLOGIE DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

par CHARLES NICOLLE et E. CONSEIL

Nos expériences de l'an passé ont démontré le rôle joué par le pou dans la transmission du typhus exanthématique. Deux bonnets chinois, en effet, avaient été infectés avec succès par des poux nourris sur un animal de la même espèce atteint de la maladie expérimentale.

Rappelons en quelques lignes les conditions de leur infection : *Bonnets A et B*. Le 30 juin 1909, nous plaçons sur la peau du *bonnet chinois* 1, au 3^e jour d'un typhus expérimental grave, 29 poux conservés à jeun depuis 8 heures. Le lendemain et les jours suivants, nous les reportons sur les *bonnets A et B*.

Le *bonnet A* a été piqué pendant 6 jours consécutifs par 15, puis 12, 13, 8, 6 et 3 de ces poux, le *bonnet B* 12 jours par 14, puis 15, 13, 9, 7, 6, 5, 4, 2 poux et 1 pou. Chaque jour, après la piqure, les poux étaient mélangés et placés à une température de $+ 20$ degrés environ. *Les deux animaux ont contracté le typhus*, le *bonnet A* après 22 jours (il a présenté une rechute au cours de laquelle il est mort), le *bonnet B* après 40 jours d'incubation. Le sang de ces singes a été inoculé à d'autres bonnets (1 centimètre cube sous la peau, dose insuffisante et voie médiocre) qui ont contracté en général des infections abortives; l'un d'eux cependant, le *bonnet 9*, a fait un typhus typique.

Ces expériences montrent que *les poux nourris sur un singe infecté peuvent communiquer la maladie pendant une période comprise entre le premier et le sixième jour qui suivent le repas infectant*.

Depuis la publication de notre mémoire, le rôle du pou dans la transmission du typhus expérimental a été admis par la généralité des auteurs, et des règlements sanitaires prescrivent, dans plusieurs pays déjà, la destruction des poux comme le moyen à employer par excellence pour la prophylaxie du typhus.

En outre, nos expériences ont été contrôlées par Ricketts et Wilder.

Leurs essais sont au nombre de 3; il nous paraît utile de les résumer ici :

Première expérience. — Des poux adultes sont placés sur un homme atteint de typhus exanthématique au 10-11^e jour, le lendemain sur un autre malade au 10^e jour, le troisième et le quatrième jour sur un troisième malade au 9^e, puis au 10^e jour. Soit quatre repas infectants.

Le jour qui suit, on commence à les nourrir sur le *singe* 1, qui subit pendant sept jours consécutifs 40, 23, 0, 12, 13, 11 et 9 piqûres. Courbe thermique négative. Éprouvé, 32 jours après la première piqûre par poux, avec 7 centimètres cubes de sang humain virulent pour 2 témoins, le *singe* 1 ne contracte aucune infection; une seconde épreuve analogue (1 témoin positif) ne donne non plus aucun résultat.

Les auteurs concluent que l'immunité observée est due aux piqûres des poux.

Deuxième expérience. — Des poux sont placés sur le *singe* 7, atteint de typhus expérimental, les 6^e, 7^e et 8^e jours de son infection, puis pendant les huit jours qui suivent, sur le *singe* 12 (le premier jour 81 poux; le dernier, par suite de la mortalité de ces insectes, 9 seulement). Courbe thermique négative.

Éprouvé, 17 jours après la première piqûre par poux, avec un sang humain virulent pour les témoins, le *singe* 12 ne s'infecte pas; même résultat un peu plus tard à la suite d'une 2^e inoculation d'épreuve (virulente pour un témoin).

Ricketts et Wilder tirent de cette expérience la même conclusion que de la précédente.

Troisième expérience. — Trois jours après le repas infectant sur le *singe* 7, ces auteurs ont recueilli les crottes de plusieurs poux de l'expérience précédente et les ont mélangées au contenu intestinal de trois poux de la même série, puis le tout, délayé dans l'eau physiologique, a été déposé à la surface de scarifications pratiquées sur la peau du ventre du *singe* 13. Cet animal n'a rien présenté de net à la suite de ce traitement; mais soumis à une inoculation d'épreuve de sang virulent pour trois témoins, 15 jours après l'expérience, il ne s'est pas infecté; une seconde inoculation d'épreuve, virulente pour un témoin et pratiquée un mois plus tard, n'a donné également qu'un résultat négatif.

De cette expérience, les auteurs concluent que le virus exanthématique se conserve trois jours au moins dans l'intestin du pou.

Nous ne rappellerons pas ici une *quatrième expérience* de Ricketts et Wilder relative à la transmission héréditaire de l'infection chez le pou, ni une *expérience négative* qu'ils ont faite avec des punaises nourries sur un malade, parce que ces essais ne nous paraissent pas concluants.

Une *dernière expérience* de ces auteurs est à retenir : un *singe* piqué par des puces nourries sur plusieurs malades atteints de typhus exanthématique n'ont ni infecté, ni immunisé leur *singe* 41. Ricketts et Wilder concluent de cette constatation au rôle négatif de la puce dans la transmission du typhus exanthématique.

Nous apporterons dans ce mémoire un certain nombre de faits nouveaux, tous à l'appui du rôle du pou dans la transmission du typhus exanthématique.

A. — FAITS D'OBSERVATION.

1° Un gardien européen du pénitencier du Djouggar, que ses occupations mettaient rarement en contact avec les prisonniers sur lesquels sévissait une épidémie de typhus, ressent à la suite d'une visite dans leur dortoir, une démangeaison au niveau du cou. Un de ses collègues lui enlève un seul pou en train de le piquer. Douze jours après, début d'un typhus grave.

2° Le Dr L..., médecin militaire à Sfax, appelé à soigner plusieurs typhiques, éprouve des démangeaisons et se découvre quinze poux sur la peau. Cinq jours après, début d'un typhus mortel.

Ces observations sont à joindre aux deux auxquelles nous avons fait allusion dans notre premier mémoire et qui avaient trait, l'une à un officier piqué par plusieurs poux, l'autre à une dame piquée par un seul pou au niveau du cou; tous deux ont contracté, dix jours environ plus tard, le typhus et la seconde malade en est morte.

D'autre part, le Dr Cardaliaguet, de Kairouan, nous a rapporté un fait personnel. Examinant un malade atteint de typhus exanthématique, il s'est senti piqué au dos de la main par une puce. Cette piqûre n'a point été suivie d'infection.

B. — EXPÉRIENCES.

I. — Le *bonnet B*, infecté avec succès par les poux en 1909, est éprouvé le 21 mai 1910, exactement neuf mois après la fin de son typhus, par l'inoculation sous-cutanée d'un centimètre cube de sang du chimpanzé 3, au 2^e jour de sa maladie expérimentale. La quantité de virus employée était évidemment très faible, mais deux autres singes inoculés de la même façon et avec la même dose ont contracté un typhus, abortif dans un cas (*bonnet 20*), net dans l'autre (*bonnet 15 bis*). Le *bonnet B* n'a présenté aucun symptôme et aucune réaction thermique; nous avons donné plus haut les courbes des témoins, il nous paraît inutile de reproduire ici celle du *bonnet B* absolument normale.

Une première atteinte par poux confère donc au singe une immunité encore solide au bout de neuf mois.

II. — Nos expériences de l'an passé ayant prouvé le rôle du pou, nous avons cherché par des expériences nouvelles à préciser l'époque à laquelle, après un repas infectant, les poux devenaient infectieux. Il était intéressant de savoir si le pou se montre immédiatement actif ou s'il ne le devient qu'au bout d'un certain nombre de jours et s'il le demeure longtemps. Cette dernière donnée est d'importance pratique, les deux autres sont surtout d'intérêt théorique. S'il était démontré, en effet, qu'un certain laps de temps fût nécessaire pour que le pou devienne virulent, il faudrait admettre que, de même que l'hématozoaire du paludisme chez le moustique, le microbe inconnu du typhus subit dans le corps du pou des transformations et que, par conséquent, cet animal n'agit pas comme une simple lancette, mais comme hôte intermédiaire spécifique.

Pour trancher cette question, nous avons combiné la série d'expériences suivante : Dans la nuit du 21 au 22 mai, vers minuit, nous avons nourri sur le chimpanzé 3, alors au 2^e jour de son infection expérimentale, un certain nombre de poux ; d'autres poux ont été placés sur le même singe le soir du 22 à 6 heures ; nous avons infecté une dernière série de poux en les plaçant sur le bonnet chinois 17 atteint de typhus très grave, au 3^e jour de la maladie (ce bonnet avait été inoculé du même cas humain que le chimpanzé 3).

Nous avons ensuite réparti ces poux sur les bonnets 25, 26, 28, 29 et 34 de telle façon que :

1^o Les *bonnets* 25 et 26 ont subi : le 25, 180 piqûres, dont 30 de poux infectés depuis 1 jour, 103 de poux infectés depuis 2 à 3 jours, 47 de poux infectés depuis 3 à 4 jours ; le 26, 206 piqûres, dont 34 de poux de 1 jour, 113 de poux de 2 à 3 jours, 59 de poux de 3 à 4 jours ;

2^o Les *bonnets* 28 et 29 ont subi : le 28, 123 piqûres, dont 48 de poux infectés depuis 5 jours, 43 de poux infectés depuis 6 jours, 32 de poux infectés depuis 7 jours ; le 29, 132 piqûres, dont 53 de poux de 5 jours, 41 de poux de 6 jours, 38 de poux de 7 jours ;

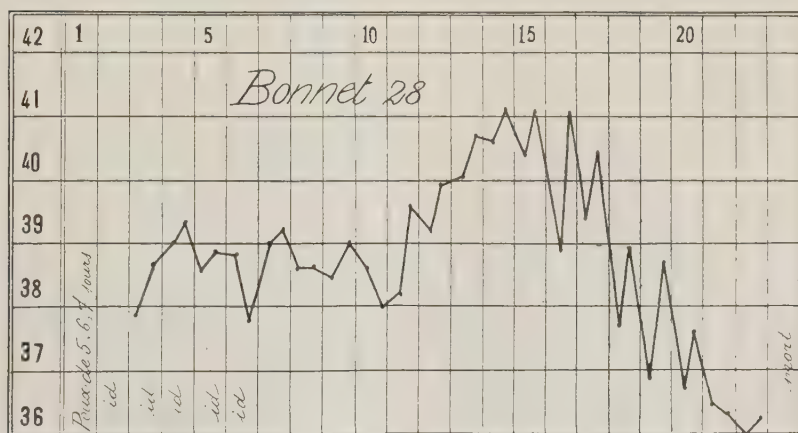
3^o Le *bonnet* 34 a subi 145 piqûres, dont 50 de poux infectés depuis 9 jours, 39 de poux infectés depuis 10 jours, 31 de poux infectés depuis 11 jours, et 25 de poux infectés depuis 12 jours.

Les poux étaient conservés à une température de 16 à 18 degrés environ, mélangés chaque jour et nourris dans l'intervalle des expériences sur un *m. cynomolgus* qui n'a pas été suivi, mais qui est mort de cachexie, probablement due à ces piqures, 10 jours après la fin des expériences. Il est nécessaire de nourrir les poux tous les jours si on veut en conserver un certain nombre de vivants au bout d'une douzaine de jours. Notre expérience nous a montré qu'on pouvait, grâce à ces précautions, garder quelques poux en vie pendant un mois; la mort de ces insectes semble surtout amenée par les traumatismes, impossibles à éviter, qu'on leur fait subir au cours des manipulations.

Les résultats de ces expériences sont des plus instructifs : Le *bonnet* 25 (*poux de 1 à 4 jours*) n'a présenté ni symptômes ni troubles du côté de la température relevée pendant 40 jours. Nous croyons inutile de reproduire sa courbe absolument normale.

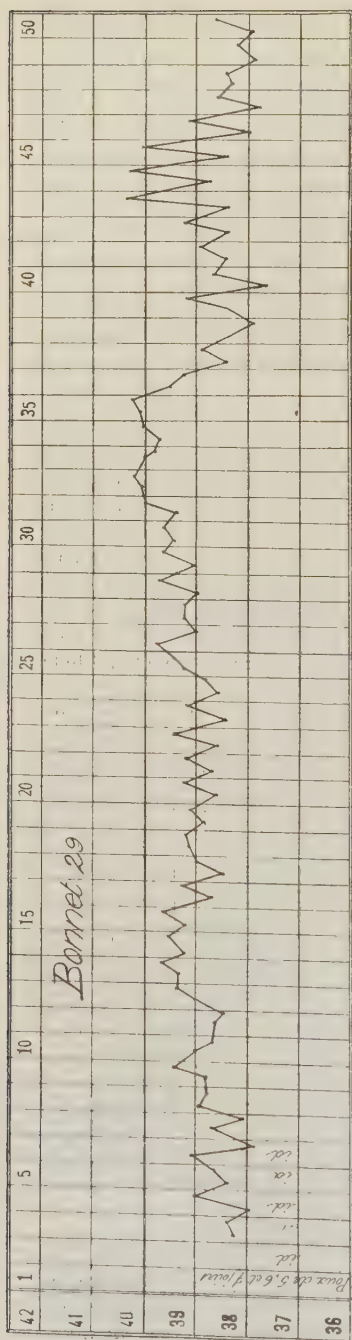
Le *bonnet* 26 (*poux de 1 à 4 jours*) n'a présenté aucun trouble jusqu'au 29^e jour; à cette date, il commence à maigrir, sa température s'abaisse le 33^e jour; l'amaigrissement est de plus en plus marqué, pas de diarrhée. Hypothermie franche le 35^e jour, mort le 37^e. Il nous paraît inutile de donner la courbe de ce singe, absolument normale sauf la baisse et l'hypothermie terminales.

Le *bonnet* 28 (*poux de 5 à 7 jours*), après une incubation de 10 jours, a



COURBE 52.

présenté un *typhus grave* de sept jours de durée, suivi d'hypothermie et de mort au 5^e jour après la défervescence. A partir du 4^e jour de la fièvre, l'état général de l'animal a été atteint; les yeux sont brillants, battus, on note de



COURBE 53.

l'agitation, de la soif; puis une diminution des forces, un amaigrissement rapide, une coloration cyanique des lèvres; tous ces symptômes s'exagèrent jusqu'à la mort. Nous donnons ici la courbe de ce bonnet (*courbe 52*); elle est aussi typique que celle d'un singe infecté par inoculation de sang.

Le bonnet 29 (*poux de 5 à 7 jours*) après une incubation de 26 jours montre un *typhus net de 10 jours de durée* suivi d'une hypothermie légère; puis d'une rechute du 43^e au 45^e jour; l'état général a été atteint surtout pendant la première période fébrile; un amaigrissement notable fut remarqué dans la convalescence, puis l'animal se rétablit entièrement.

Il est à observer que, chez ce singe comme chez le bonnet A de nos expériences de l'an dernier, il y a eu *double période fébrile*.

Sur 4 animaux infectés avec succès par les poux, nous avons noté par conséquent deux fois une rechute; or, sur une soixantaine d'inoculations positives de sang, nous n'avons observé jamais qu'une seule période fébrile. Nous donnons ici la courbe de ce singe (*courbe 53*).

Le bonnet 34 (*poux de 9 à 12 jours*). Résultat entièrement négatif. Température prise régulièrement pendant 40 jours. Nous croyons inutile de reproduire ici la courbe absolument normale.

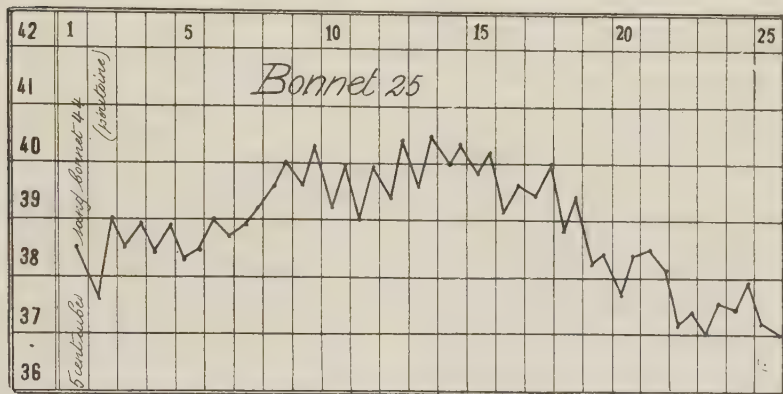
Nous avons soumis deux de ces singes (bonnets 25 et 34), non infectés par les piqûres de poux, à une inoculation d'épreuve; tous deux ont contracté un ty-

plus expérimental des plus nets ainsi que le montrent leurs observations et courbes ci-jointes :

Bonnet 25. Eprouvé le 4 juillet, 38 jours après la dernière série de piqûres de poux, par l'inoculation péritonéale de 5 centimètres cubes de sang du bonnet 44, au 4^e jour de son infection (témoins positifs).

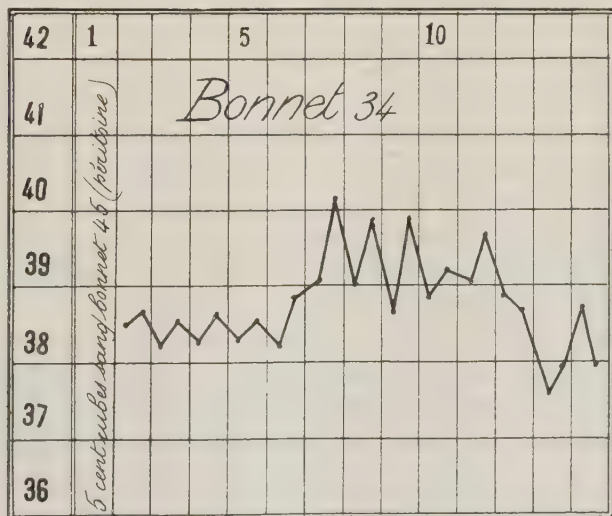
Incubation 6 jours, *typhus grave* de 11 jours, hypothermie, amaigrissement, guérison (*courbe 54*, ci-jointe).

Donc, ni infection, ni immunité par piqûres ineffectives de poux chez le bonnet 25.



COURBE 54.

Bonnet 34. Eprouvé le 31 juillet, 55 jours après la dernière série de piqûres de poux, par l'inoculation péritonéale de 5 centimètres cubes de sang du



COURBE 55.

bonnet 45 au 7^e jour d'une infection grave. Incubation 6 jours, *typhus assez bénin* de 5 jours, hypothermic éphémère, guérison rapide (*courbe 53*, ci-dessus).

Donc, *ni infection, ni immunité par piqures ineffectives de poux chez le bonnet 25.*

A ces expériences, nous pouvons ajouter les deux observations suivantes concernant l'un de nous et un aide préparateur de l'Institut Pasteur de Tunis.

N, piqué accidentellement par un pou infecté sur le chimpanzé 3, 4 à 2 jours auparavant. Résultat négatif.

A, piqué accidentellement par 3 poux infectés sur le même singe ou sur le bonnet 17 (2 de 2 jours, 1 de 3 jours). Résultat négatif.

Si nous résumons sous forme de tableau nos expériences des deux années 1909 et 1910, nous constatons :

1^o Que le *typhus exanthématique* a été transmis par nous, du chimpanzé ou du bonnet chinois infectés à 4 bonnets chinois, avec des poux ayant piqué les animaux malades depuis :

1 à 12 jours (Bonnet A).

1 à 6 jours (Bonnet B).

5 à 7 jours (Bonnets 28 et 29).

2^o Que nous avons, par contre, obtenu des résultats négatifs, c'est-à-dire *ni infection, ni immunisation* (1), sur les trois bonnets 25, 26 et 34 piqués par des poux nourris sur un animal infecté depuis :

1 à 4 jours (Bonnets 25 et 26).

8 à 12 jours (Bonnet 34).

A noter que le bonnet 26, sans avoir présenté de réaction fébrile, a succombé de cachexie au 37^e jour de l'expérience et qu'il en a été de même d'un *m. cynomolgus* (non suivi) qui servait à nourrir les poux dans l'intervalle de leurs repas sur nos animaux d'expérience (Ce *cynomolgus* n'a jamais été piqué par des poux de 5 à 7 jours).

Ajoutons que des poux infectés depuis 1 à 3 jours n'ont point contaminé deux membres du personnel de l'Institut Pasteur qu'ils ont piqués, alors que, dans deux observations citées plus haut, il a suffi de la piqure d'un seul pou pour

(1) La non-immunisation chez les seuls bonnets 25 et 34; le 26 était mort avant d'avoir pu être éprouvé.

infecter l'homme et déterminer un typhus grave dans un cas, mortel dans l'autre.

Une conclusion semble très nettement ressortir de ces expériences et de ces faits, c'est que *la piqure par poux est effective du 5^e au 7^e jour après le repas infectant et qu'elle ne paraît point l'être avant, ni plus tard*. Cette constatation vient à l'appui de l'hypothèse que nous avons formulée plus haut, d'une *évolution du microbe inconnu du typhus dans l'organisme du pou*; elle le rapproche de l'agent inconnu de la fièvre jaune, de l'hématozoaire du paludisme et de divers protozoaires voisins de celui-ci. Il est infiniment probable, dans ces conditions, que *le microbe du typhus appartient au règne animal*, et, comme l'évolution des protozoaires est strictement liée à une espèce, tout au plus à un genre d'êtres vivants, *qu'il ne peut y avoir pour l'agent du typhus qu'un seul hôte, le pou du corps*, ou tout au plus un seul genre d'hôtes : les pédiculidés.

Les expériences de Ricketts et Wilder, malgré leurs résultats imparfaits sont confirmatives des nôtres et de cette opinion. Les poux qui ont donné l'immunité à leurs singes 1 et 12 étaient infectés depuis 1 à 7 et 1 à 8 jours. La vaccination d'un animal n'a pas moins de valeur que son infection; elle témoigne d'une virulence moindre, mais d'une action aussi spécifique. La troisième expérience des auteurs américains montre la présence du virus dans l'organisme et les déjections du pou 3 jours après le repas, la dernière le rôle nul de la puce, que confirme l'observation humaine négative citée par nous.

Il est à remarquer qu'en Tunisie il y a concordance saisonnière entre le nombre de poux rencontrés sur l'homme et les cas de typhus. Les poux sont très rares en septembre, octobre, novembre, mois où le typhus ne se rencontre plus; ils abondent par contre au printemps et au début de l'été, époque où la maladie sévit avec le plus d'intensité. Il n'en est nullement de même des puces et des punaises, rares ou absentes dans la saison du typhus. Ces données importantes ne prouvent pas seulement le rôle du pou dans la transmission du typhus exanthématique, elles permettent encore de saisir les conditions dans lesquelles cette transmission se produit.

Il nous a paru inutile de démontrer le rôle négatif des autres facteurs incriminés autrefois. L'observation seule des faits

avait suffi à notre collaborateur C. Comte et à nous-mêmes pour nous prouver que les épidémies de typhus étaient liées au pou du corps et point à d'autres parasites. Est-il utile de le rappeler, la *puce* manque en Tunisie dans des régions éprouvées par le typhus, elle existe au contraire en abondance dans d'autres régions (mines de phosphates) où les Européens piqués par elles ne prennent point la maladie, tandis que leurs compagnons de travail indigènes sont fortement frappés. Le typhus n'est pas une infection de maison, comme le serait une maladie transmise par les *punaises*, hôtes d'ailleurs si répandus qu'on ne comprendrait point, en ce cas, que le fléau ne règne point en permanence sur Européens et indigènes dans toutes les villes des pays atteints (Afrique-Mineure, Mexique). C'est, au contraire, une maladie mobile, suivant l'homme dans ses déplacements, campant aux relais où il couche, partant de là pour accompagner à leur tour ceux qu'il y a fréquentés, affection liée à sa peau et aux vêtements intimes comme le pou lui-même et qui s'arrête avec lui au seuil des hôpitaux et partout où l'homme rencontre de l'eau, du savon et du linge propre.

Car le typhus n'est point directement contagieux dans un hôpital bien tenu, et nous avons pu nous rendre compte sur nous-mêmes et sur nos aides, par des contaminations multiples et durables, que le sang, hautement virulent, n'infecte ni la peau saine ou éraillée largement et longuement souillée aux cours d'expériences si nombreuses ou les muqueuses sur lesquelles le sang a été plusieurs fois projeté. Ajoutons que plusieurs piqûres accidentelles avec des aiguilles de seringues souillées de virus n'ont point communiqué l'infection. Le pou, et dans les seules conditions que nous avons déterminées, nous apparaît, par conséquent, dans la nature comme l'unique agent de transmission du typhus exanthématique.

Nos recherches expérimentales ne démontrent pas seulement le rôle des poux dans la transmission du typhus; elles permettent encore de suivre dans quelles conditions se produit l'infection du parasite. Si l'on se souvient, en outre, que d'autres expériences nous ont montré la présence du virus dans le sang des malades du deuxième jour avant le début de

la fièvre, au second jour après la défervescence, il devient aisé de concevoir avec une parfaite exactitude comment la maladie se transmet et l'importance des deux facteurs : homme (malade, en incubation ou en convalescence) et pou.

Les notions nouvelles apportées par ces faits devront servir désormais de base à la prophylaxie du typhus exanthématique. Le jour où les progrès de l'hygiène auront amené la disparition du pou, le typhus ne sera plus sur le globe qu'une maladie historique.

IV

HÉMATOLOGIE. NUMÉRATIONS LEUCOCYTAIRES

AU COURS DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE EXPÉRIMENTAL DES SINGES

par CHARLES NICOLLÉ et E. JAEGGY

Nous nous bornerons dans ce chapitre à l'exposé des résultats des numérations leucocytaires pratiquées sur quelques-uns de nos animaux d'expériences. Nos autres recherches hématologiques feront l'objet d'un travail spécial qui sera publié ultérieurement.

On trouvera dans notre mémoire de l'an passé le tableau et les courbes du nombre des globules blancs de deux singes atteints, l'un (*bonnet 2*) d'une infection sévère, l'autre (*bonnet 4*) d'un typhus abortif. Chez ces deux animaux, nous avons noté une baisse du nombre total des leucocytes dans les jours qui précédaient l'infection et dans les premiers jours de celle-ci.

Nous avons fait cette année des constatations analogues.

Cinq singes ont été suivis régulièrement à ce point de vue : les chimpanzés 3 et 4 et le bonnet 19 atteints de typhus grave, les bonnets 20 et 32 de typhus abortif.

Nous donnons ci-dessous les résultats de nos numérations ; pour tous ces animaux, la courbe du nombre des leucocytes a été mentionnée sur la courbe thermique. Le lecteur aura donc à se reporter aux courbes de ces singes, insérées plus haut dans ce mémoire (*courbes 11, 12, 13, 17, 19*).

Chimpanzé 3 (voir *courbe 11*), inoculé le 11 mai, incubation

huit jours, fièvre de même durée, infection expérimentale sévère.

Chiffres des globules-blancs.

Avant l'inoculation :

2 mai. — 10.000
10 mai. — 10.000

Depuis l'inoculation :

12 mai. — 7.300
14 mai. — 10.000
16 mai. — 11.000
18 mai. — 12.000
20 mai. — 11.000 (1^{er} jour de l'infection).
22 mai. — 20.000 (saignée très abondante : 150 cent. cubes).
24 mai. — 13.000
26 mai. — 22.030
27 mai. — 23.000 (dernier jour de la fièvre).
29 mai. — 16.500 (1^{er} jour de la convalescence).
2 juin. — 23.000
4 juin. — 14.000
6 juin. — 11.000
8 juin. — 9.000
12 juin. — 9.500

La courbe leucocytaire de ce singe ne présente point la baisse ordinaire caractéristique de la fin de la période d'incubation et du début de celle d'infection.

Cette exception tient sans nul doute au fait suivant que nous n'avons point signalé à propos de l'observation de ce chimpanzé. Avant l'inoculation effective du 11 juin, une première inoculation avait été pratiquée sur lui, le 7 mai, avec 1 centimètre cube de sang d'un malade suspect de typhus exanthématique. L'évolution de la maladie chez cet individu ne nous ayant pas paru classique, nous avons préféré, plutôt que d'attendre, répéter l'inoculation du chimpanzé avec un cas certain. Il nous paraît probable que ce premier malade était atteint d'une forme bénigne de l'infection; le chimpanzé 3 aurait donc reçu deux inoculations consécutives, à quatre jours d'intervalle, de sang exanthématique, et ce serait là, sans doute, la raison pour laquelle sa courbe leucocytaire a différé dans sa première partie des courbes des autres singes.

Plus tard, il y a eu relèvement, puis dépassement de la normale, enfin retour à celle-ci, comme dans les autres cas.

A noter également l'influence évidente sur cette courbe d'une saignée abondante (150 centimètres cubes) pratiquée le deuxième jour de l'infection (22 mai).

Chimpanzé 4 (Courbe 12), inoculé le 2 juin, incubation quatorze jours, typhus moyen de huit jours.

Chiffres de globules blancs.

Avant l'inoculation :

1^{er} juin 8.000

Depuis l'inoculation :

3 juin.	10.000	12 juin.	9.500
4 juin.	10.000	13 juin.	7.000
5 juin.	11.000	14 juin.	5.000
6 juin.	6.500	15 juin.	6.500
7 juin.	10.000	16 juin (1 ^{er} jour de l'inf.).	7.500
8 juin.	10.500	17 juin.	15.000
9 juin.	9.000	18 juin.	14.000
10 juin.	9.000	19 juin.	13.000
11 juin.	8.500	20 juin.	13.000

Ce dernier jour, le chimpanzé a reçu une inoculation nouvelle (1 c. c. 1/2 dans la cavité péritonéale) de sang d'un malade que nous supposons atteint de typhus exanthématique et qui ne l'était pas. Nous voulions, par cet essai, juger de l'influence d'une deuxième inoculation de sang au cours de la maladie expérimentale.

Les numérations leucocytaires effectuées à partir de ce moment n'ont donc point une portée générale. Nous les publions sous cette réserve :

22 juin.	16.500	1 ^{er} juillet.	9.000
24 juin.	10.000	5 juillet.	8.000
26 juin.	8.000		

Donc, chez ce singe infecté avec succès, augmentation légère du nombre des leucocytes à la suite de l'inoculation, puis baisse classique avant le début de l'infection et, pendant les premiers jours de celle-ci, relèvement, dépassement du nombre normal (exagéré, sans doute, par la seconde inoculation sanguine), enfin retour à la normale. Donc, courbe classique.

Bonnet 19. — Inoculé le 21 mai, incubation 7 jours, infection sévère de 10 jours, défervescence en lysis, amaigrissement dans la convalescence (courbe 19).

Chiffres des globules blancs.

25 mai.	18.000	5 juin.	10.000
27 mai.	17.000	6 juin.	11.000
29 mai (2 ^e jour de l'infection).	9.500	7 juin (1 ^{er} jour de la défervescence).	14.000
31 mai.	8.500	8 juin.	12.000
1 ^{er} juin.	6.000	9 juin.	15.000
2 juin.	8.500	11 juin.	23.000
3 juin.	8.500	13 juin.	15.000
4 juin.	7.000	15 juin.	12.000

Nous retrouvons chez ce singe, dont les numérations leucocytaires n'ont commencé qu'après l'inoculation, la phase d'augmentation consécutive à celle-ci, la baisse du début de la période d'infection, puis le relèvement, le dépassement et le retour au chiffre normal.

Bonnet 20. — Inoculé le 21 mai, incubation 9 jours, typhus abortif de 2 jours (*courbe 15*).

Chiffres des globules blancs.

26 mai.	16.500	4 juin.	8.500
28 mai.	13.000	6 juin.	15.000
29 mai (1 ^{er} jour de l'infection).	9.500	7 juin.	14.000
31 mai (1 ^{er} jour de la défervescence).	14.500	9 juin.	10.500
1 ^{er} juin.	13.000	10 juin.	21.500
2 juin.	7.500	11 juin.	16.000
		13 juin.	12.000
		15 juin.	13.000

Nous retrouvons chez ce singe la phase d'augmentation consécutive à l'inoculation de sang, la baisse éphémère (29 mai) accompagnant une infection aussi courte, puis le relèvement rapide, le dépassement et le retour à la normale.

Bonnet 32. — Inoculé le 29 mai, incubation 8 jours, typhus bénin de 4 jours (*courbe 17*).

Chiffres des globules blancs.

2 juin.	22.000	10 juin (1 ^{er} jour de l'inf.).	8.000
3 juin.	17.500	11 juin.	10.500
4 juin.	8.000	13 juin (1 ^{er} jour de la défervescence).	14.500
5 juin.	22.550	15 juin.	13.000
6 juin.	18.000	17 juin.	10.000
8 juin.	16.500	19 juin.	10.000
9 juin.	14.000		

Courbe de tous points comparable à celle du bonnet précédent et dont l'examen conduit aux mêmes réflexions.

Nos constatations nouvelles confirment celles de l'an passé. Elles montrent que, dans le typhus expérimental du singe, les variations du nombre des globules blancs dessinent une courbe identique. Que l'infection soit sévère ou bénigne, on observe, en effet, de façon constante, la succession des phases suivantes : *augmentation du nombre des globules blancs à la suite de l'inoculation, retour à la normale, baisse dans les derniers jours de la période d'incubation se poursuivant pendant la première moitié de la période fébrile, relèvement, dépassement dans la convalescence, puis retour au bout d'un mois environ au chiffre normal.*

Le dessin de cette courbe et la succession des diverses phases sont assez constants et assez caractéristiques pour permettre de reconnaître le typhus dans ses formes abortives. La baisse qui précède le début de la fièvre constitue une indication précieuse pour l'expérimentateur, qui peut deviner ainsi l'imminence de l'infection. Nous avons utilisé cette donnée chez le chimpanzé 4 pour pratiquer des inoculations du sang de cet animal à un autre singe avant le début de la période fébrile, et nous avons ainsi pu constater que la virulence du sang était antérieure dans le typhus exanthématique à l'ascension thermique.

Il serait intéressant de pratiquer chez l'homme des numérations analogues ; la précocité et l'intensité du relèvement du chiffre des leucocytes au cours de l'infection donneraient, sans doute, des indications favorables, et les résultats inverses, des indications fâcheuses pour le pronostic de la maladie.

V

QUELQUES OBSERVATIONS AU SUJET DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE DE L'HOMME

par CHARLES NICOLLE et E. CONSEIL

Au cours des deux épidémies de typhus qui nous ont fourni les éléments de nos recherches expérimentales, il nous a été donné de suivre un nombre très grand de malades et de faire à leur sujet un certain nombre de remarques dont quelques-unes nous paraissent pouvoir prendre place dans ce mémoire.

I. — OBSERVATIONS DE MALADES CHEZ LESQUELS LA TEMPÉRATURE A ÉTÉ PRISE JOURNELLEMENT, DU DÉBUT DE LA PÉRIODE D'INCUBATION A LA CONVALESCENCE.

Opérant au pénitencier du Djouggar en milieu épidémique et recherchant des cas tout à fait au début pour certaines de nos expériences, nous avons eu la curiosité de suivre la température de plusieurs prisonniers ayant été en contact intime avec des malades et tout à fait suspects au point de vue d'une contamination. Quelques-uns ont contracté, en effet, le typhus; un seul nous a fourni une courbe complète et journalière. Nous la publions ci-dessous (*courbe 56*).

L'incubation chez ce malade (N° 6 de nos expériences) semble avoir été de onze jours; les premiers symptômes (mal de tête, malaise) ont exactement accompagné l'ascension de la température. L'infection fut de gravité moyenne. Le *bonnet chinois* 23, inoculé dans la cavité péritonéale avec 4 centimètres cubes de sang de cet individu au quatrième jour de son typhus, a contracté une infection nette et bénigne qui lui a conféré une immunité consécutive.

Nous portons sur la courbe les chiffres donnés par la recherche du pouvoir agglutinant du sang du malade sur le *micrococcus melitensis*. L'un de nous a signalé, avec Comte, la fréquence de cette curieuse propriété au cours du typhus exanthématique. L'observation du malade 6 montre les conditions de développement de l'agglutinine non spécifique : absente avant l'apparition des symptômes et même dans les derniers jours de l'incubation, elle se montre au lendemain même du début de la fièvre, présente son maximum quelques jours après, et persiste, à peine diminuée, au commencement de la convalescence.



COURBE 56.

Le *malade* 58 traité par le sérum de convalescents et dont nous avons publié plus haut la courbe (*courbe* 50) était suivi depuis quatorze jours pour paludisme, forme apyrétique, et traité par la quinine lorsqu'il a présenté son typhus. Chez lui, l'incubation de cette maladie a été au minimum de quatorze jours. Sa courbe, à laquelle nous renvoyons, est aussi complète que celle du *malade* 6 et lui est de tout point comparable.

On remarquera sur toutes deux le *crochet* du début de la fièvre, observé sur nos singes et si caractéristique du typhus exanthématique.

II. — TYPHUS EXANTHÉMATIQUE DE L'ENFANT.

Au cours des diverses épidémies de typhus exanthématique que nous avons suivies durant ces dernières années, nous avons été frappés de la rareté des cas chez l'enfant. En 1906, 1907 et 1908, nous n'avons eu connaissance que de cas chez l'adulte ; en 1909, sur 836 exanthématiques signalés à Tunis, nous ne trouvons que 8 enfants (4 de cinq à dix ans, 4 de trois à cinq ans, aucun au-dessous de trois ans) ; en 1910, 6 enfants (3 de cinq à dix, 3 au-dessous de 5 ans).

Dans tous les travaux relatifs aux épidémies récentes de typhus que nous avons parcourus, même fait est noté (Dormier, Gardon en Algérie, etc.).

Cette immunité de l'enfance est encore plus marquée lorsqu'on examine la mortalité ; jamais à Tunis les statistiques n'ont enregistré de décès au-dessous de cinq ans et seulement 2 de cinq à dix ans.

On pouvait supposer d'après ces faits, ou bien que le typhus était véritablement rare chez l'enfant, ou bien qu'il se présentait chez lui sous une forme si bénigne que les cas en passaient inaperçus. C'est cette dernière opinion qui est la vraie.

Nous avons pu, en effet, recueillir pendant l'année 1909 trois observations authentiques et bénignes de typhus exanthématiques chez des enfants.

Dans les deux premiers cas, il s'agissait de 2 enfants indigènes d'un même gourbi et dont les parents, ainsi qu'un frère adolescent (quatorze ans), étaient atteints de fièvre exanthématique classique.

Ces enfants ne paraissaient point malades et seule l'élévation

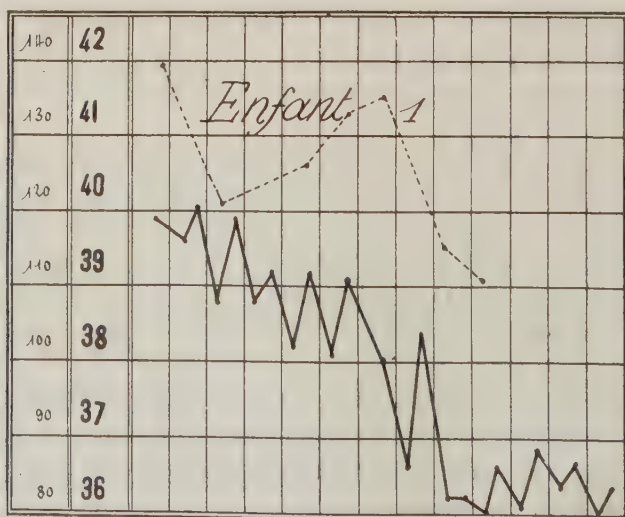
de la température permet de reconnaître chez eux la maladie. Voici leurs observations résumées :

Obs. I. — Sexe masculin, sept ans. L'enfant est grognon; à cela près les seuls symptômes à l'entrée, malgré une température de $39^{\circ}8$, sont la blancheur de la langue et la constipation; l'enfant cherche à se lever, ne veut pas demeurer au lit. Trois jours plus tard, nous notons de l'abattement et quelques taches, puis un peu d'agitation et de délire. Défervescence au huitième jour de notre observation, convalescence immédiate.

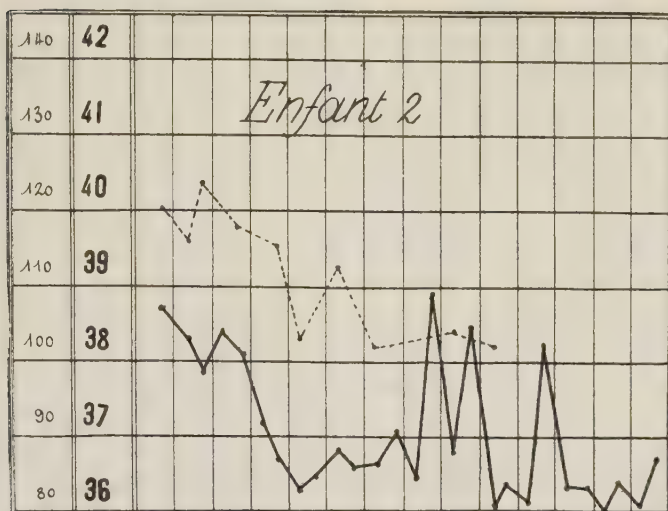
Obs. II. — Frère du précédent, cinq ans. A l'entrée (température $38^{\circ}7$), langue blanche, aucun autre symptôme. Un peu d'abattement les jours suivants. Complication d'otite suppurée. Convalescence très rapide à partir de l'ouverture spontanée de l'abcès.

En dehors de ces deux enfants, de leur grand frère malade et de leurs parents, une petite sœur de huit mois se trouvait dans le même gourbi. Elle était allaitée par sa mère. Nous avons suivi cet enfant et sa température a été prise pendant vingt jours consécutifs; elle n'a jamais présenté aucun symptôme, si léger fût-il, ni la moindre élévation thermique.

Nous jugeons inutile de reproduire ici sa courbe absolument normale; par contre nous donnons celles de ses deux petits frères (*courbes 57 et 58*).



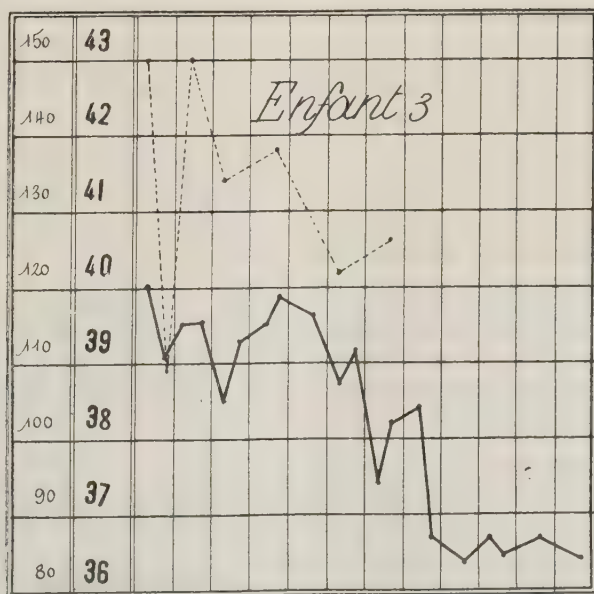
COURBE 57.



COURBE 58.

OBS. III. — Enfant indigène du sexe masculin, trois ans, provenant d'un gourbi où ont été trouvés plusieurs malades.

Lors de notre premier examen, l'enfant, malade depuis deux jours, présente, malgré une température de 39°9 et un pouls à 160, un état général



COURBE 59.

assez satisfaisant; il joue sur son lit et ne se plaint guère que de douleurs de tête. Quelques jours après, les symptômes s'aggravent : langue saburrale, abattement, diarrhée, quelques taches. Durée de l'infection huit jours. La convalescence est interrompue par une complication (bronchopneumonie) qui cède elle-même bientôt (*Courbe* ci-jointe, 59).

Le *bonnet chinois* 59, inoculé dans la cavité péritonéale avec 4 cent. cubes de sang de cet enfant au quatrième jour environ de sa fièvre, contracte une infection typique de sept jours de durée, après une incubation de huit jours.

Ces observations montrent que le *typhus exanthématique* peut frapper l'enfant aussi bien que l'adulte, mais qu'il revêt chez lui un caractère si bénin que, sans la notion de contagion et les indications du thermomètre, il passerait inaperçu.

L'analogie entre le typhus exanthématique et la fièvre jaune est à ce point de vue complète; l'enfant contracte ces deux maladies comme l'adulte, il montre une sensibilité infiniment moindre que celui-ci et d'autant plus faible qu'il est lui-même plus jeune. Le tableau clinique de l'enfant atteint de fièvre exanthématique rappelle très exactement celui des singes infectés : au début, nul signe malgré une température souvent très élevée; plus tard seulement paraissent les symptômes communs : abattement, faiblesse, perte d'appétit, amaigrissement, etc., puis, quelques jours après la défervescence, retour rapide à la santé.

Les tout jeunes enfants paraissent réfractaires. Nous avons vu que, seule de sa famille (cinq cas dont deux sur des frères de sept et cinq ans), une petite fille de huit mois, nourrie par sa mère, a échappé à une contagion à laquelle elle était exposée au même degré que ses parents et frères. Son état général et la courbe thermique prise pendant vingt jours n'ont pas révélé le moindre trouble de sa santé.

Il y a là un point intéressant sur lequel nous attirons l'attention et qu'il faudra plus tard confirmer et expliquer.

Peut être aussi la vaccination préventive du typhus exanthématique, par l'inoculation du virus, serait-elle réalisable sans danger dans les premiers mois de la vie.

III. — LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE APYRÉTIQUE DES AUTEURS.

Chez le singe et l'enfant, à peine souffrants les premiers jours de l'infection, mais aussi chez l'adulte plus sensible, les symp-

tômes du typhus exanthématique sont surtout accentués à partir du cinquième ou sixième jour de la période fébrile. On observe alors dans la plupart des cas ce tableau si frappant d'individus émaciés, à langue rôtie, aux yeux hagards, à la démarche vacillante, incapables de marcher sans aide et de se tenir debout, s'affaissant à terre dès qu'on les fait lever, n'entendant point et méritant le nom imagé qui leur a été donné de *typhiques*, tellement ils paraissent frappés de stupeur. Tantôt ces symptômes cèdent en quelques jours en même temps que la température tombe brusquement à la normale, tantôt ils persistent plus ou moins longtemps après la chute de celle-ci que suit une hypothermie plus ou moins durable. Le pouls peut conserver aussi son caractère fréquent et filiforme, le délire persister et l'éruption ne point s'effacer de quelques jours. Si l'on ne voit le malade qu'à cette période, ce qui arrive souvent chez les indigènes et que tout commémoratif échappe, circonstance bien ordinaire, on comprend qu'on puisse penser, ainsi que l'ont fait certains auteurs, que le typhus puisse revêtir une forme apyrétique (hypothermique même).

Nous croyons que dans ces cas, il y a eu période fébrile antérieure, mais que celle-ci par sa brièveté, son absence habituelle de symptômes et l'incertitude des commémoratifs est passée inaperçue.

IV. — DIFFICULTÉ DU DIAGNOSTIC CLINIQUE DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE CHEZ LES INDIGÈNES DE L'AFRIQUE MINEURE.

Lorsqu'on étudie la fièvre exanthématique sur les indigènes de Tunisie, on est vite frappé des difficultés du diagnostic clinique. L'exanthème, donné par la plupart des auteurs comme caractéristique, manque souvent ou bien ne peut être décelé sur une peau pigmentée et couverte de lésions d'une phthiriasse invétérée.

Sa présence ne saurait non plus entraîner la conviction. Il nous est arrivé souvent d'examiner, à la fin de l'épidémie de cette année, des malades envoyés à l'hôpital d'isolement de la Rabta avec l'étiquette typhus exanthématique et qui en présentaient en effet tout le tableau clinique : langue et lèvres fuligineuses, délire violent ou stupeur comateuse, pouls rapide et

petit, fièvre élevée, *éruption généralisée*. Chaque fois, nous portions d'abord sur eux le diagnostic de typhus jusqu'à ce qu'un examen de sang nous eût montré la présence des hématozoaires. Beaucoup de ces malades venaient de régions impaludées où le typhus, en voie de disparition dans toute la Régence, ne sévissait point ou plus à ce moment; plusieurs moururent dans les premières heures de l'entrée, les autres se rétablirent rapidement après quelques injections de quinine. Nous avons noté que, chez ces malades, l'éruption était plus prononcée et, si l'on peut s'exprimer ainsi, *mieux caractérisée* que dans les cas authentiques de typhus exanthématique. On ne peut admettre, chez ces malades, l'association des deux infections; plusieurs fois avant que nous ayons acquis la connaissance de ces faits, des singes ont été inoculés par nous avec ce sang supposé exanthématique et ce sont précisément les résultats négatifs de ces expériences qui nous ont mis sur la voie du diagnostic.

Il y a donc lieu pratiquement, en pays impaludé, de ne point confondre le typhus exanthématique avec les formes éruptives du paludisme et de ne point méconnaître cette maladie lorsqu'elle s'accompagne d'éruption.

CONCLUSIONS

par CHARLES NICOLLE

Les conclusions que nous formulons ici sont communes à l'ensemble des travaux poursuivis à l'Institut Pasteur de Tunis sur le typhus exanthématique; elles englobent, par conséquent, la totalité de nos recherches (mémoire de 1909, présent mémoire).

1. — Le typhus exanthématique est inoculable de l'homme au chimpanzé et aux macaques : *Macacus sinicus* (bonnet chinois), *M. rhesus*, *M. cynomolgus*, *M. inuus* (magot).

A ces espèces, il faut joindre, d'après Gavino et Girard, un singe du Nouveau Continent, *Ateles vellerosus*. Les autres animaux, à l'exception du *cobaye*, qui fera l'objet d'une étude ultérieure, ne paraissent pas sensibles.

2. — La délicatesse du singe en captivité oblige l'expérimentateur à de grandes précautions. On ne doit faire usage que

d'animaux parfaitement bien portants, en observation depuis plusieurs semaines, et présentant une température absolument normale et régulière. Tout singe atteint ou convalescent de diarrhée doit être sévèrement proscrit.

3. — Le chimpanzé offre une sensibilité plus grande au virus exanthématique que les macaques. On reproduit chez lui, à coup sûr, la maladie par l'inoculation sous-cutanée d'un centimètre cube de sang humain. Les macaques peuvent être parfois infectés au moyen de doses aussi faibles inoculées par la même voie, mais le plus souvent ils ne présentent dans ces cas qu'une maladie abortive ou même une réaction fébrile nulle.

Pour réaliser à coup sûr l'infection du macaque, il convient d'inoculer une dose suffisante de sang (4 à 5 centimètres cubes) et d'employer la voie péritonéale.

La virulence du sang paraît plus grande vers la fin de la période fébrile; elle semble augmenter pour les macaques par le passage par chimpanzé; elle varie suivant l'origine du virus.

4. — Les symptômes et l'évolution du typhus exanthématique expérimental sont les mêmes chez les diverses espèces de singes étudiées par nous.

Lorsque les conditions reconnues nécessaires pour obtenir une infection sévère se trouvent réunies (dose suffisante de virus, voie péritonéale), la maladie revêt un tableau clinique voisin de celui qu'on observe chez l'homme, à peu près identique au typhus exanthématique de l'enfant.

Après une inoculation d'une semaine de durée environ, la température s'élève brusquement pour retomber dans les cas typiques le lendemain et remonter progressivement les jours suivants, dessinant ainsi une flèche suivie d'un angle ouvert en haut, puis d'une ligne courbe d'ascension. Suit un plateau de sept à dix jours que termine une baisse ordinairement rapide. Une hypothermie presque constante, de durée souvent courte, s'observe après la défervescence; enfin, en quelques jours, la température revient à la normale. En dehors de la fièvre, les symptômes sont modérés. L'incubation est généralement silencieuse: ce n'est que vers le troisième et quatrième jour qu'on remarque quelques signes anormaux: perte de l'appétit, tristesse, poil hérissé, injection des yeux, éruption parfois. L'éruption

tion a toujours pour siège la face. Un amaigrissement manifeste suit la chute de la température.

Dans les cas très graves, la mort survient, soit dans la période fébrile, soit dans la période d'hypothermie par laquelle débute la convalescence.

Dans les formes légères ou abortives, il y a d'ordinaire allongement de la période d'incubation; la fièvre ne dure que quelques jours, l'hypothermie est éphémère, les symptômes subjectifs inconstants, sauf un certain degré d'amaigrissement qui ne paraît point manquer.

Enfin, il est des cas tout à fait frustes dans lesquels aucun signe n'indique une réaction de l'organisme, et cependant l'immunité peut être acquise parfois à la suite de cette infection silencieuse.

5. — On peut réaliser sur les singes, avec le virus exanthématique, des passages en nombre indéfini. Nous en avons réussi jusqu'à neuf en faisant alterner quatre espèces de singes.

6. — Le sang dans le typhus exanthématique est virulent pour le singe dès les premières heures de la fièvre; il l'est encore au début de la convalescence (2^e jour). L'immunisation, sans infection, d'un bonnet chinois inoculé deux jours avant le début de la fièvre nous a montré la présence du virus exanthématique dans le sang dès cette époque précoce.

7. — Une première atteinte de typhus expérimental donne au singe une immunité solide toutes les fois que la maladie a été grave et quel qu'ait été le mode d'infection (sang, poux). Une atteinte légère ou abortive n'est pas suivie à coup sûr d'immunité. Celle-ci cependant peut s'observer exceptionnellement dans les cas mêmes où l'inoculation de virus n'a déterminé aucune réaction fébrile apparente.

Dans les cas positifs, l'immunité semble s'établir très vite. Nous l'avons constatée au quatrième jour après la défervescence.

8. — Le sérum des malades convalescents ou des singes guéris présente des propriétés préventive et curative très nettes vis-à-vis de l'infection expérimentale du singe ou de la maladie naturelle de l'homme. Ces propriétés, manifestes dans les dixième et douzième jours qui suivent la défervescence, disparaissent rapidement plus tard et le sérum, après quinze à vingt jours, semble avoir perdu toute activité.

Ces constatations nous paraissent appelées à servir de base à une méthode de traitement du typhus exanthématique humain par le sérum de convalescents.

Nous avons été précédés dans cette voie par les essais de MM. Legrain et Raynaud, qui dès 1895 avaient obtenu des résultats encourageants.

9. — Ni le microscope, ni l'ultra-microscope ne montrent dans le sang des malades ou des animaux infectés la présence de formes microbiennes. Les corps singuliers découverts dans le sang des exanthématiques par Ricketts et Wilder sont trop rares pour qu'on puisse les considérer comme les agents spécifiques de la maladie.

10. — Le sérum non filtré des malades ou des animaux infectés est virulent pour le singe de façon constante lorsqu'il provient de la centrifugation du sang défibriné; il ne l'est qu'exceptionnellement lorsqu'il est obtenu par coagulation pure et simple. Ces deux sérums diffèrent totalement l'un de l'autre, le premier contenant les débris et le contenu des cellules du sang détruites dans les manœuvres de la défibrination et toujours un certain nombre de cellules entières, l'autre ne contenant de cellules et débris cellulaires que si sa séparation d'avec le caillot n'est point parfaite (dans ce cas seulement, il sera virulent).

11. — Le sérum de centrifugation du sang défibriné, filtré sur bougie Berkefeld, n'a jamais été virulent ni immunisant dans les expériences d'Anderson et Goldberger ou de Ricketts et Wilder.

Le sérum de coagulation, filtré sur bougie Berkefeld, dans une de nos expériences, s'est montré immunisant (peut-être même virulent) pour un bonnet chinois. Cette expérience positive est suffisante, à notre avis, pour démontrer que l'agent spécifique du typhus est un microbe filtrant.

S'il ne traverse point les bougies dans les expériences de filtration du sérum de sang défibriné, c'est parce que les débris cellulaires et les colloïdes contenus dans ce liquide encollent immédiatement le filtre et substituent aux porosités de celui-ci une membrane imperméable aux microbes les plus fins.

Il les traversera facilement, au contraire, dans les expériences

de filtration du sérum de coagulation, dépourvu de débris cellulaires, mais en trop faible quantité généralement pour donner lieu à une infection. Il peut arriver cependant que le nombre des microbes y soit suffisant pour que cette infection se réalise (surtout lorsque la dose inoculée est considérable).

Nous pensons que le microbe du typhus exanthématique est intracellulaire.

12. — Le virus exanthématique est détruit vers 50-55 degrés. L'inoculation du sang chauffé à cette température n'immunise pas le singe.

13. — Le sérum sanguin n'a point d'action bactéricide sur le virus (en 9 heures à la température de + 12 degrés).

14. — L'étude des épidémies qui ont sévi en Tunisie depuis 1906 nous a permis de reconnaître que l'agent de dissémination et de transmission de la maladie ne pouvait être qu'un parasite du corps ou du vêtement, accompagnant l'homme dans ses déplacements, campant aux relais où il couche, ne s'arrêtant qu'au seuil des hôpitaux et là où l'homme rencontre de l'eau, du savon et du linge propre. Nous avons donné les raisons pour lesquelles on ne pouvait penser ni à la punaise, ni à la puce. Enfin, nous avons rapporté quatre observations humaines où le typhus exanthématique a suivi une ou plusieurs piqûres par pou.

Ce que l'observation permettait de deviner, nos recherches en ont apporté la preuve expérimentale. Nous avons transmis en effet le typhus exanthématique à quatre singes au moyen de la piqûre de poux préalablement infectés sur des singes malades.

Il nous a été en outre possible de déterminer les conditions dans lesquelles les poux devenaient virulents. De l'ensemble de nos expériences, il résulte que la piqûre par poux est effective du 5^e au 7^e jour après le repas infectant et qu'elle ne paraît pas l'être avant, ni plus tard. Cette constatation semble indiquer que le microbe inconnu du typhus exanthématique subit dans l'organisme du pou une évolution particulière; il se comporte donc à ce point de vue ainsi que l'hématozoaire du paludisme et l'agent invisible de la fièvre jaune. Or l'évolution de ces êtres est strictement limitée à une espèce ou un genre d'hôtes.

Pour cette raison encore, il y a donc lieu de considérer les

poux comme les agents uniques de transmission, dans la nature, du typhus exanthématique.

En dehors du facteur *pou*, il y a lieu de tenir compte dans l'étiologie et pour la prophylaxie du facteur *homme*. Nous avons vu que le sang du malade était virulent de deux jours avant le début de la fièvre jusqu'au 2^e jour de la défervescence. Le pou peut donc s'infecter, non seulement sur le malade, mais encore sur celui qui va le devenir et sur le convalescent.

15. — Des numérations journalières, pratiquées sur plusieurs de nos animaux d'expérience, nous ont permis de constater que le nombre total des globules blancs dessinait, dans le typhus expérimental, une courbe identique. On observe en effet dans tous les cas (bénins ou graves), la succession des phases suivantes : augmentation du nombre des globules blancs consécutive à l'inoculation, retour à la normale, baisse dans les derniers jours de l'incubation, se poursuivant pendant la première partie de la période fébrile, relèvement, dépassement dans la convalescence, puis retour au bout d'un mois environ au chiffre normal. La baisse qui précède le début de la fièvre permet de deviner l'imminence de celle-ci.

16. — Dans un travail spécial (1), nous avons signalé l'existence fréquente, dans le sérum des exanthématiques, d'une agglutinine active sur le *Micrococcus melitensis*; plusieurs courbes humaines publiées dans le présent mémoire montrent les conditions d'apparition et de développement de cette propriété sur laquelle nous n'avons point insisté, nous réservant d'y revenir dans un travail ultérieur.

17. — Au cours de nos recherches, il nous a été donné de faire un certain nombre de remarques intéressantes sur le typhus exanthématique de l'homme.

Nous avons prouvé l'existence peu connue de la maladie chez l'enfant, montré sa bénignité dans ce cas et signalé la résistance des nourrissons. Les enfants peuvent jouer un rôle dans la conservation du virus, et l'on doit tenir compte de ce fait pour la prophylaxie.

(1) C. NICOLLE et C. COMTE, Sur la présence fréquente d'un pouvoir agglutinant vis-à-vis du *Micrococcus melitensis* dans le sang des malades atteints de typhus exanthématique. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 9 avril 1910, p. 214-216.

Le typhus apyrétique des auteurs correspond pour nous à la convalescence de malades dont la période fébrile n'a pas été suivie.

Enfin, nous avons signalé la difficulté qu'on éprouve à reconnaître le typhus exanthématique des formes éruptives du paludisme.

Plusieurs questions ont été réservées qui feront l'objet de publications ultérieures (hématologie, propriétés agglutinantes du sérum, infection du cobaye).

PIÈCES JUSTIFICATIVES

I. — OBSERVATIONS RÉSUMÉES ET COURBES THERMIQUES DES MALADES DONT LE SANG A ÉTÉ UTILISÉ POUR L'INFECTION DES SINGES DE NOS EXPÉRIENCES (1).

Malade 4. — A. b. H. b. A., vingt-cinq ans, enchir Zitoun près Souk el Khemis (150 kilomètres de Tunis). Malade depuis huit à dix jours au moment de l'examen (4 avril). Temp., 40 degrés; pouls, 124. — Inoculation ce même jour à 9 heures du soir au *bonnet 15 bis*. Le malade a été suivi par le Dr Tomasini, de Souk el Khemis, mais sa courbe n'a pu être prise régulièrement. Typhus moyen. Défervescence le 10 avril.

Malade 6. — M. b. A. b. Y., vingt ans, pénitencier du Djouggar, en contact avec des malades atteints; a pu être suivi depuis le début de l'incubation. Sa courbe a été donnée plus haut (*courbe 56*). Infection de moyenne intensité. Le 22 mai (4^e jour), inoculation intrapéritonéale de 4 centimètres cubes de sang au *bonnet 23*.

Malade 7. — K. b. H. M., dix-huit ans, pénitencier du Djouggar. En contact intime avec des exanthématiques le 6 mai; ce jour, temp., 38°6, pas de pouvoir agglutinant du sang sur le *M. melitensis*; le lendemain, temp. 36°9, reprend son service. Entre à l'infirmerie le 22, se plaint d'être malade depuis cinq jours. Temp., 39°5 à midi; pouls, 132; inoculation de 10 centimètres cubes de son sang dans le péritoine du *bonnet 24*; sérodiagnostic sur le *M. melitensis* négatif. Typhus sévère, pouvoir agglutinant sur le *M. melitensis* au 3^e jour de la défervescence : 10 (*courbe 60*, ci-jointe).

Malade 13. — M. b. H. b. B. A., vingt et un ans, pénitencier du Djouggar. Entre à l'infirmerie le 7 mai, au 4^e jour d'un typhus de moyenne gravité; ce jour (Temp., 39°9; pouls 120), inoculation sous-cutanée de 3/4 de centimètre cube de son sang au *bonnet 16*. Défervescence le 13 mai (*courbe 61*, ci-jointe). Pouvoir agglutinant sur le *M. melitensis* le 7^e jour de l'infection, 15, le 8^e, 10; trois jours après la défervescence, nul.

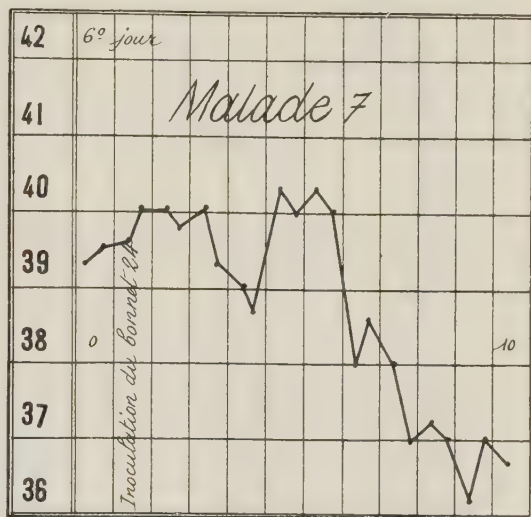
(1) Les chiffres portés sur les courbes indiquent le taux du pouvoir agglutinant du sérum des malades sur le *Micrococcus melitensis*.

Malade 14. — H. b. A. b. F., quinze ans, pénitencier du Djougar. Entré à l'infirmerie le 9 mai, au 2^e jour d'une infection sévère. Le 11 mai (4^e j.), état très grave, syncopal. Temp. 39°4; pouls, 120. très faible, intermittent; inoculation sous-cutanée d'un demi-centimètre cube de sang au bonnet 18. Défervescence le 11^e jour (courbe ci-jointe). Pouvoir agglutinant sur le *M. melitensis* le 4^e jour de l'infection, 10; le 5^e jour, 20; le 10^e jour, 10; le 3^e et le 5^e jour après la défervescence, nul.

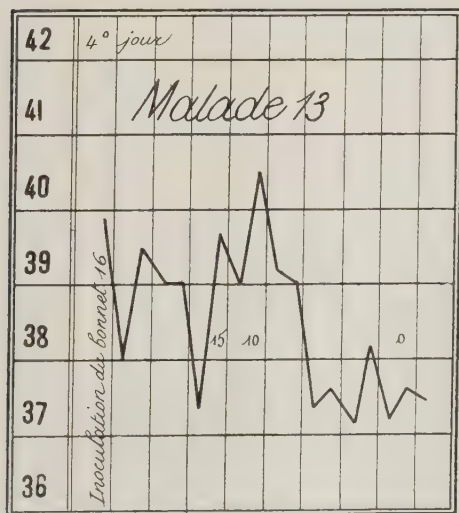
Malade 15. — M. b. A. b. O., trente-trois ans, pénitencier du Djougar. Entré à l'infirmerie le 10 mai, au 2^e jour de son typhus. Le 11 mai, état sévère; à 3 heures du soir, temp., 39°5; pouls, 102; inoculation sous-cutanée d'un centimètre cube de sang au chimpanzé 3 et de deux tiers de centimètre cube au bonnet 17. L'infection du malade a été sévère. Défervescence au 12^e jour, convalescence longue (courbe 63, ci-jointe). Pouvoir agglutinant sur le *M. melitensis* : le 3^e jour de l'infection, 20; le 4^e jour, 20; le 8^e jour, 10; le 3^e jour après la défervescence, 10.

Le virus de ce malade, par l'intermédiaire du chimpanzé 3, a été utilisé pour la plus grande partie de nos expériences.

Malade 19. — K. b. S. b. H., dix-huit ans, pénitencier du Djougar. Entré à l'infirmerie le 18 mai au 4^e jour de son infection. Le 22 mai (8^e jour), état sévère. Temp., 38 degrés; pouls, 124; inoculation péritonéale de 5 centi-



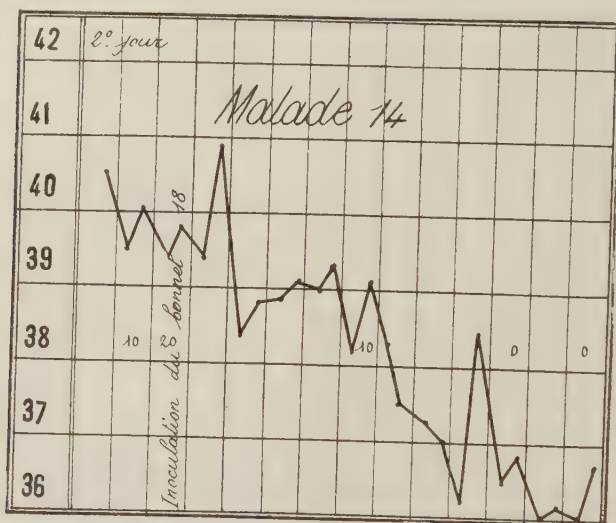
COURBE 60.



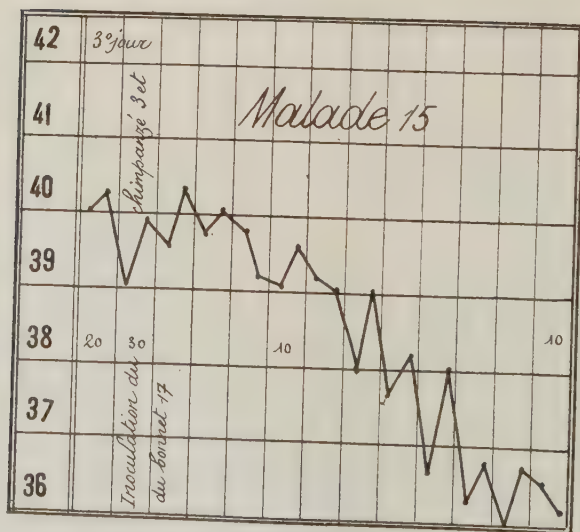
COURBE 61.

mètres cubes de sang au rhesus 4. Défervescence le 13^e jour (courbe 64).

Pouvoir agglutinant sur le *M. melitensis* au 6^e jour de l'infection, nul; le 8^e jour, 10; le 5^e jour après la défervescence, 10.



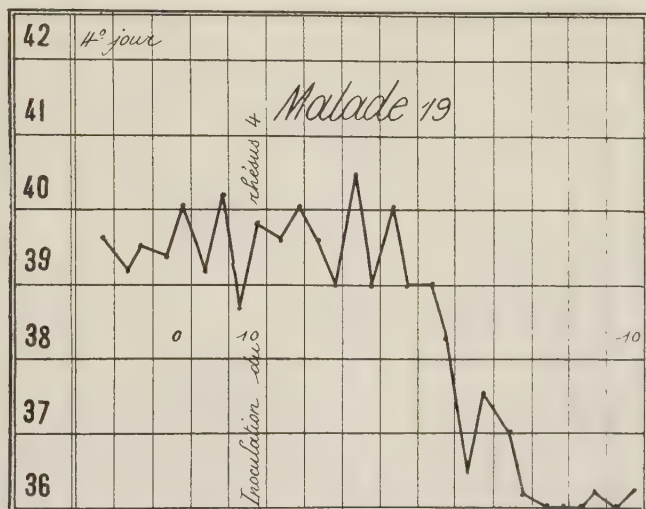
COURBE 62.



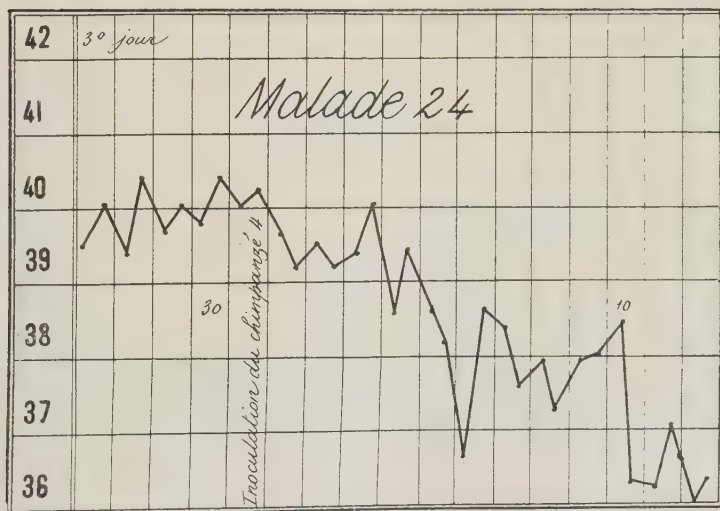
COURBE 63.

Malade 24. — B. b. E., trente ans, pénitencier du Djouggar. Entré à l'infirmerie le 29 mai au 3^e jour d'une infection sévère. Le 2 juin (7^e jour), temp., 40; pouls, 125; inoculation sous-cutanée d'un centimètre cube de sang

au chimpanzé 4. Défervescence le 17^e jour. Pouvoir agglutinant sur le *M. meli* *tensis* le 6^e jour de l'infection 30, le jour de la défervescence 10 (courbe 65).



COURBE 64.



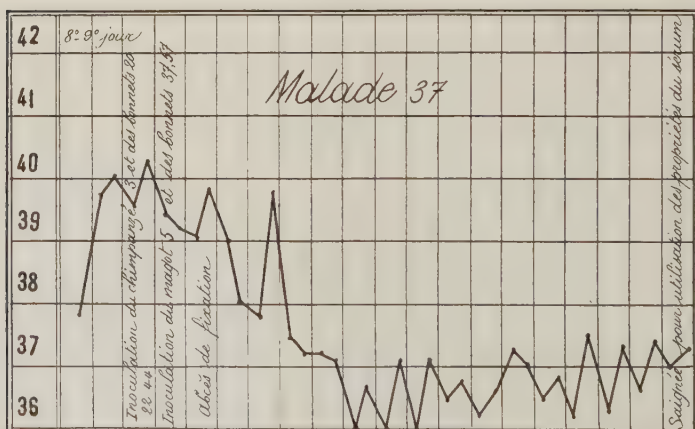
COURBE 65.

Malade 31. — M. b. M., trente ans, trouvé avec deux autres malades dans un gourbi de la banlieue de Tunis, transféré à l'hôpital Sadiki (service du Dr Broc). Le 26 juin, 12^e jour environ de son infection, temp., 39; saignée de 100 centimètres cubes; ce sang est utilisé pour des expériences de filtration sur les bonnets 48, 49, 50, 51.

Défervescence le 19^e jour (courbe 66, ci-jointe). Pouvoir agglutinant sur le *M. melitensis* au 12^e jour. 10.



COURBE 66.



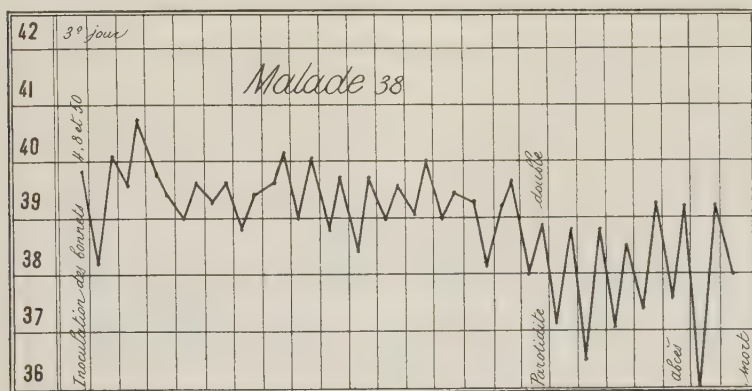
COURBE 67.

Malade 37. — S. b. A. O., dix-huit ans, entré à l'hôpital Sadiki le 11 juillet, transféré à la Rabta le 13. Ce jour, 10 à 12^e d'une infection grave, inoculation péritonéale de sang au chimpanzé 3 et aux bonnets 20, 22, 44 ; le lendemain, inoculation péritonéale de sang au magot 5 et aux bonnets 37 et 57. Défervescence cinq jours plus tard. Une saignée a été pratiquée sur ce malade le 14^e jour après la défervescence pour des expériences de sérothérapie (bonnets 53, 61 et 62 ; malade 58). L'infection a été très sévère, abcès de fixation, convalescence longue et difficile (courbe ci-jointe).

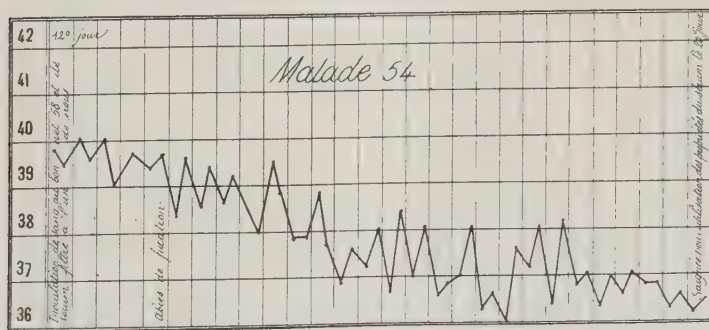
Malade 38. — H. b. M. K., trente ans, entré à la Rabta le 16 août au 3^e jour d'un typhus très grave. Le 17 août, temp., 39°8, inoculation péritonéale des *bonnets* 48 et 50. La courbe se maintient dix-huit jours en plateau, symptômes d'infection profonde. Une amélioration sensible se produit le 19^e jour; le même jour se développe une parotidite double. L'état général semble s'améliorer quelques jours, mais le malade succombe du fait d'une complication purulente (*courbe 68*, ci-jointe).

Malade 54. — H. b. C. b. S., vingt-quatre ans, entre à la Rabta au 12^e jour d'un typhus grave. Ce jour même (Temp., 39°8), inoculation péritonéale de son sang au *bonnet* 58 et d'un quart de centimètre cube de sérum filtré à l'un de nous. Abscès de fixation le 13 juillet, la fièvre dure encore (en plateau) sept jours (*courbe 69*, ci-jointe).

Une saignée a été pratiquée sur ce malade le 20^e jour de la défervescence pour des essais de sérothérapie (*bonnets 53, 61 et 62 et malade 58*).



COURBE 68.



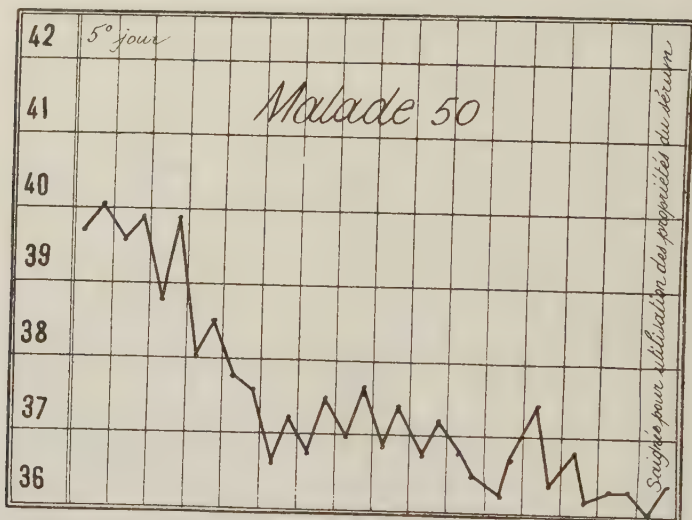
COURBE 69.

II. — OBSERVATIONS RÉSUMÉES ET COURBES THERMIQUES DES MALADES DONT LE SÉRUM A ÉTÉ UTILISÉ DANS LA CONVALESCENCE POUR DES ESSAIS DE SÉROTHÉRAPIE.

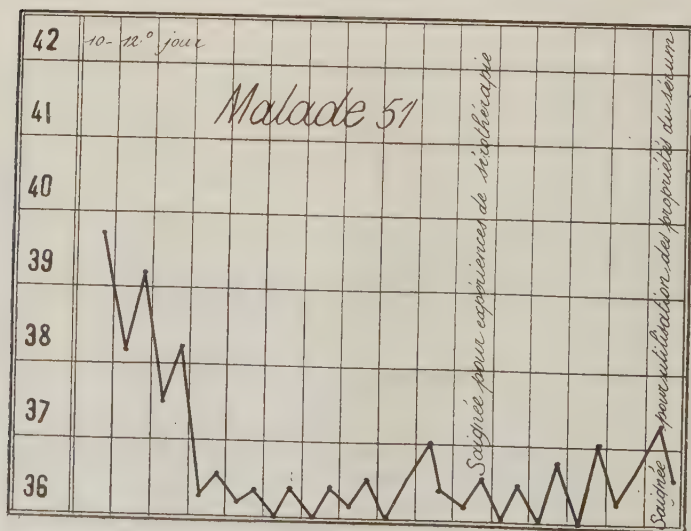
Malades 37 et 54. — Observations et courbes données au paragraphe précédent.

Malade 50. — A. b. S., vingt-cinq ans, entré à l'hôpital Sadiki le 29 juin, transféré à la Rabta en pleine convalescence; l'infection semble avoir été d'intensité moyenne (*courbe 70, ci-jointe*). Le 14 juillet (11^e jour de la défervescence), saignée pour nos expériences de sérothérapie (*bonnets 57, 31, 56 et magot 4*).

Malade 51. — M. b. S., trente-cinq ans, entré à la Rabta le 4 juillet au 10^e à 12^e jour d'une infection qui semble avoir été sévère, car le malade est dans un état comateux (*courbe 71, ci-jointe*).



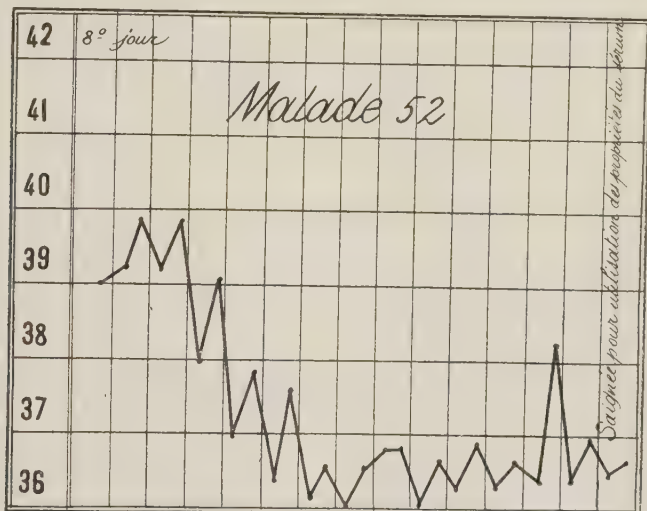
COURBE 70.



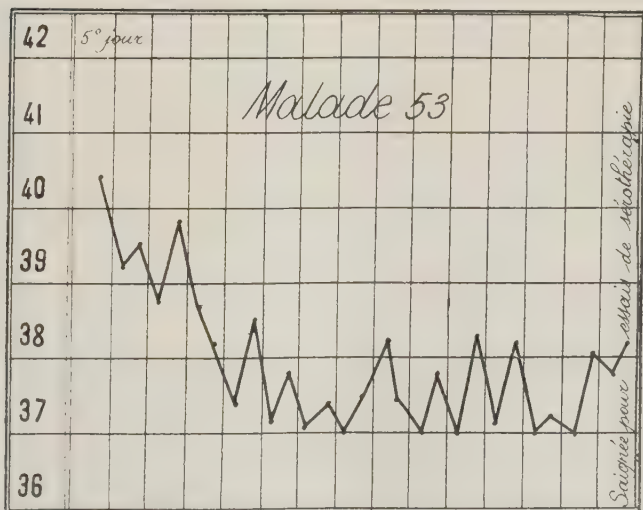
COURBE 71.

Le 14 juillet (9^e jour de la défervescence), saignée pour nos expériences de sérothérapie (*bonnets* 57, 31, 56 et *magot* 4); le 19 juillet (14^e jour), seconde saignée dans le même but (*magot* 6).

Malade 52. — S. b. B., trente-cinq ans, entré à l'hôpital Sadiki le 5 juillet et à la Rabta le 9 juillet, jour de sa défervescence. L'infection semble avoir été chez ce malade d'intensité moyenne (*courbe* 72, ci-jointe). Le 19 juillet (11^e jour de la défervescence), une saignée est pratiquée sur lui pour nos expériences de sérothérapie (*magot* 6):



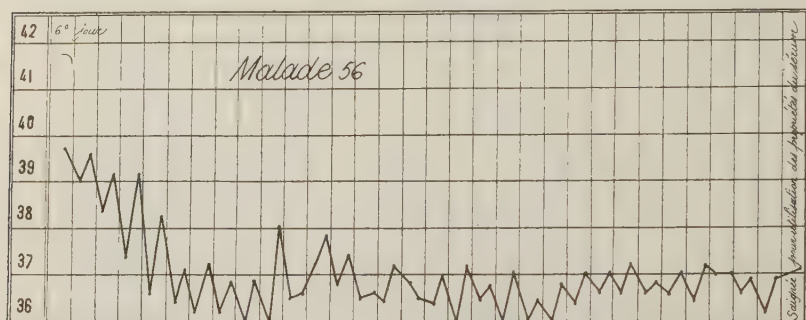
COURBE 72.



COURBE 73.

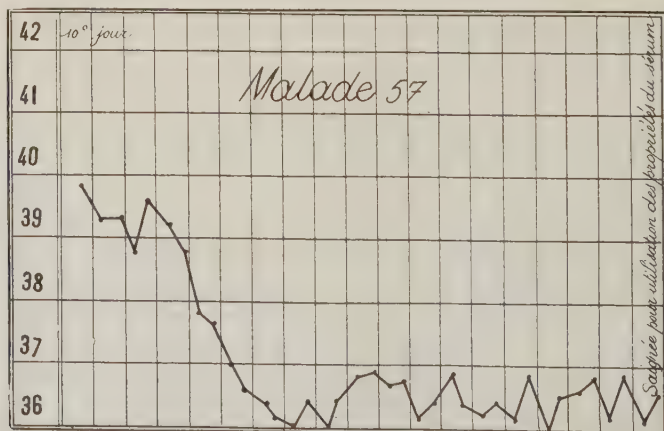
Malade 53. — M. b. S. E., quarante ans, entré à la Rabta le 5 juillet au 5^e jour environ d'une infection grave (délire, agitation); défervescence le 8 juillet; otite suppurée dans la convalescence (*courbe 73*, ci-jointe). Le 19 juillet (11^e jour de la défervescence), saignée pour nos expériences de sérothérapie (*magot 6*).

Malade 56. — M. b. B., quarante-deux ans, entré à l'hôpital Sadiki, le 5 juillet, transféré à la Rabta le 9 juillet (jour de la défervescence). L'infection semble avoir été profonde; à l'entrée, très mauvais état général, persistant longtemps après la chute de la température (torpeur, surdité, diminution de l'intelligence); saignée le 5 août (27^e jour de la défervescence), pour nos expériences de sérothérapie (*bonnets 53, 61, 62 et malade 58*) (*courbe 74*, ci-jointe).



COURBE 74.

Malade 57. — A. b. R. b. A., vingt ans, entré à la Rabta, le 28 juillet, au 10^e jour d'une infection qui paraît avoir été relativement bénigne. Défervescence le 31 (*courbe 75*, ci-jointe).



COURBE 75.

Saignée le 15 août (14^e jour de la défervescence), pour nos expériences de sérothérapie (*malade 58*).

OBSERVATIONS

SUR L'EMPLOI DES FILTRES DE COLLODION

par J. DUCLAUX et A. HAMELIN.

Nous employons depuis plusieurs années les filtres de collodion pour l'étude des substances colloïdales, suivant la méthode préconisée en premier lieu par Malfitano, et nous avons fait à ce sujet un certain nombre d'observations.

I. — Les filtres de collodion (ou plutôt de nitrocellulose) présentent l'inconvénient de ne pouvoir être desséchés sans perdre leur perméabilité d'une façon complète et définitive. De plus, ils ne peuvent pas être commodément stérilisés par la chaleur : chauffés à 100 degrés, même au contact de l'eau, ils se contractent et durcissent de telle sorte que leur capacité diminue et que leur pouvoir filtrant est fortement réduit.

Nous avons cherché si l'on pouvait éviter ces inconvénients en employant des manchons de cellulose, préparés en partant d'une solution de cellulose dans la liqueur de Schweitzer, par un procédé identique à celui qui permet d'obtenir les filtres de nitrocellulose. Mais, quoique nous ayons pu effectivement obtenir de cette manière des filtres fonctionnant bien, pouvant être desséchés et stérilisés sans perdre leurs propriétés, la réussite en a toujours été difficile et nous ne sommes pas arrivés à obtenir de bons résultats d'une façon constante.

Nous avons trouvé beaucoup plus simple de partir de manchons de nitrocellulose et de les dénitrer en copiant exactement l'opération correspondante dans l'industrie de la soie artificielle de Chardonnet. Le dénitrant qui nous a donné les meilleurs résultats est le sulfhydrate d'ammoniaque du commerce ; étendu de quatre volumes d'eau et chauffé vers 40 degrés, il dénitre parfaitement les filtres en une demi-heure environ. L'opération se fait très simplement : on remplit le manchon filtrant d'une solution tiède de sulfhydrate et on le plonge dans la même solution, de telle sorte que la dénitration se fasse simultanément sur les deux faces. Quand elle est

achevée, on rince le filtre avec de l'eau ammoniacale (pour empêcher le dépôt de soufre qui pourrait se produire par oxydation), puis avec de l'eau distillée.

La perméabilité du filtre est peu changée par cette opération : en général, elle est réduite de 10 à 20 p. 100, c'est-à-dire que le diamètre des pores est très légèrement diminué. Pratiquement, les qualités du manchon dénitré sont celles du manchon initial : si celui-ci avait des pores de grande dimension et filtrait vite, il en sera encore de même après dénitration ; si, au contraire, le filtre était très dur et propre à retenir les plus fines particules, il les retiendra encore. Il est donc facile d'obtenir un filtre de cellulose ayant des propriétés voulues à l'avance, comme on sait le faire pour les filtres de collodion.

Les filtres dénitrés peuvent être placés dans l'eau bouillante sans être aucunement modifiés. Ils ne changent pas de volume et leur perméabilité n'est pas changée, même après une demi-heure d'ébullition. Ils se prêtent donc facilement à la stérilisation par la chaleur humide.

Ils peuvent être desséchés un nombre quelconque de fois, et redeviennent instantanément perméables au contact de l'eau, à l'inverse de ce qui se produit pour les filtres de collodion. Cependant, ils durcissent notablement à la suite de la première dessiccation : les pores deviennent plus fins, et la vitesse de filtration est d'autant plus diminuée qu'elle était plus grande. Le volume d'eau qu'ils laissent passer, dans un temps donné et sous une pression donnée, peut tomber après dessiccation à $1/7$ de ce qu'il était pour un filtre très mou et à $1/2$ pour un filtre dur. On peut leur rendre, du moins en partie, leur perméabilité première en les traitant pendant une heure par une solution d'ammoniaque à 40 p. 100, chauffée vers 60 degrés ; mais ce traitement a l'inconvénient de diminuer assez notablement leur résistance.

Le resserrement des pores par dessiccation, qui est nuisible si l'on se propose de filtrer de grands volumes de liquide, est avantageux au contraire si on emploie les manchons dénitrés pour la dialyse. En effet, une membrane dialysante doit être d'un tissu serré, pour ne pas laisser passer les substances complexes qu'elle sert à purifier ; en même temps, elle doit être aussi mince que possible, pour que les impuretés s'échappent

rapidement. Il est assez difficile de satisfaire à ces deux conditions, si l'on emploie des manchons de collodion non dénitre : car on ne peut les obtenir à pores très fins qu'en partant de collodions très concentrés (5 à 8 p. 100) donc très visqueux, qui ne se prêtent pas à la fabrication de manchons très minces. La dénitration permet de résoudre le problème, et pour obtenir des manchons dialysants, voici quelle est la meilleure marche à suivre :

On part d'un collodion à 4-5 p. 100, dont on fait un manchon très mince, sur un moule en verre, d'après le procédé classique de Borrel-Malfitano : on monte ce manchon sur un tube de verre, on le laisse se dessécher complètement en maintenant à l'intérieur une faible pression d'air, pour éviter autant que possible la déformation ; puis on le dénitre.

Les manchons dialysants ainsi préparés ont une épaisseur très faible ; je l'ai trouvée, par exemple, dans un cas, de 0,014 millimètres sur un manchon sec ; dans un autre, de 0,010 millimètres (sec) ou 0,030 millimètres (mouillé). Les membranes ordinaires sont beaucoup plus épaisses.

Papier sulfurisé (papier à beurre) sec	0,043
Papier parchemin	0,11
Viscose	0,07

La différence, on le voit est considérable. Aussi les manchons dénitres se prêtent à des dialyses très rapides, ainsi qu'il résulte des expériences suivantes :

A. — 5 centimètres cubes de solution saturée de NaCl ont été dialysés dans un manchon de 14 millimètres de diamètre et 60 millimètres de longueur : après cinq heures, la quantité de sel à l'intérieur du manchon était réduite à $1/500$.

B. — 12 centimètres cubes d'une solution de lactose (substance qui diffuse très lentement) ont été dialysés sur le même manchon pendant vingt-quatre heures ; après ce temps, il ne restait que $1/50$ du lactose.

Les manchons dénitres peuvent servir aux filtrations et dialyses de solutions dans l'alcool, l'éther, l'acétone ; ils résistent indéfiniment à l'action de ces dissolvants, pris séparément ou ensemble. Ils résistent même à une solution ammo-

niacale d'oxyde de cuivre (dissolvant de la cellulose), pourvu qu'elle ne soit pas trop concentrée. Leur emploi est donc notablement plus étendu que celui des filtres de nitrocellulose. Nous décrirons en autre lieu leur emploi en analyse quantitative, comme succédanés des filtres en papier.

II. — La filtration sur collodion peut être considérée comme une opération rapide, si les particules à retenir sont assez grosses pour être arrêtées par les collodions les plus mous (à 2 p. 100 de nitrocellulose, par exemple). Avec l'appareil si simple de Malfitano, composé seulement d'un manchon de collodion ficelé au bout d'un tube de verre, on arrive très facilement à filtrer 500 centimètres cubes dans une heure, tout en retenant toutes les particules assez grosses pour troubler ou louchir le liquide. Le maniement (et notamment le montage) de ces filtres très mous est un peu délicat à cause de leur fragilité. Nous avons donc cherché un moyen d'augmenter le débit des filtres après montage, et nous avons reconnu qu'il suffisait pour cela de les laisser tremper pendant une heure dans de l'alcool à 95 degrés. Le débit est souvent doublé, et l'effet n'est pas dû à la présence de l'alcool, car il subsiste après que tout celui-ci est éliminé. Pour les filtres dénitrés, sur lesquels l'alcool est sans action, nous avons indiqué plus haut qu'on pourrait le remplacer par l'ammoniaque.

III. — Les manchons préparés de manière à retenir les particules les plus fines (de 0,002 μ , par exemple) ont l'inconvénient de filtrer très lentement, en raison justement de la petitesse de leurs pores. On accélère d'ordinaire la filtration en exerçant sur le liquide une pression au moyen d'air comprimé; mais il est difficile de préparer des filtres supportant par eux-mêmes plus de 1 à 1,5 atmosphère, à moins qu'ils ne soient de très petit diamètre, et on ne peut les soutenir extérieurement sans compliquer notablement l'appareil (Bechhold). Nous avons pensé qu'on pourrait arriver au même résultat, sans aucun danger pour le manchon, en remplaçant la pression hydrostatique par une pression toute différente, de nature osmotique. En effet, si on plonge le manchon dans la solution d'un corps qui ne puisse pas le traverser, solution dont la

pression osmotique soit P , on aura exactement, au point de vue de la filtration, le même résultat que si on exerçait sur l'intérieur du manchon une pression égale à P ; mais le manchon ne supportera en réalité aucun effort et ne courra aucun risque de se rompre, ce qui permettra de le faire beaucoup plus mince.

Il n'y a pas, malheureusement, beaucoup de substances qui présentent à la fois les deux qualités nécessaires : pression osmotique notable et grosses molécules incapables de traverser les filtres. Cependant, nous avons obtenu de très bons résultats avec le rouge Congo, matière colorante d'un emploi très courant. L'expérience a été faite de la manière suivante : un filtre très dur, plongé jusqu'à une certaine hauteur dans l'eau distillée, filtrait 10 centimètres cubes d'eau en 220 minutes. Immergé, jusqu'à la même hauteur, dans une solution de rouge Congo à 0,4 p. 100, il filtrait le même volume d'eau en 60 minutes et, dans une solution à 1,3 p. 100, en 36 minutes, c'est-à-dire sept fois plus vite que dans les conditions initiales. Il y a donc là un moyen simple d'accélérer très notablement les filtrations.

Le rouge Congo doit être préalablement dialysé pour le priver des sels qu'il contient (sulfate de soude) ainsi que d'une matière colorante rouge dont il renferme une très faible quantité, et qui traverse les filtres les plus fins. Lorsqu'il est purifié, aucune trace de rouge ne traverse le filtre du dehors au dedans et ne vient se mélanger au contenu de ce filtre, quelle que soit la concentration extérieure; ce contenu reste donc inaltéré.

LES FACTEURS DE TOXICITÉ DES BACTÉRIES

PREMIER MÉMOIRE

ÉTUDE DES BACILLES DIPHTÉRIQUES

par M. NICOLLE et G. LOISEAU.

On peut isoler, des *organismes malades*, trois groupes de bacilles offrant, pour le reste, les caractères essentiels du microbe de Löffler. Le premier groupe comprend les individus susceptibles de fournir plus ou moins de « toxine soluble » dans les liquides de culture. Ils sont toxiques par eux-mêmes, car, introduits sous la peau des cobayes, ils les tuent, à dose suffisante, et, en tout cas, déterminent la production d'une eschare sèche. — Le second groupe comprend les bacilles incapables de fournir du poison dans les liquides, mais toxiques par eux-mêmes (à un degré d'ailleurs variable) et de façon identique aux précédents. — Le troisième groupe, enfin, comprend les individus qui ne fournissent aucune toxine dans les liquides et qui, introduits sous la peau, ne provoquent ni la mort des animaux, ni l'escharification locale (nous verrons que leur nocuité se manifeste autrement : par la formation d'un bourbillon hypodermique). — Ces trois groupes de bacilles peuvent vivre également chez les *sujets sains*.

En possession de germes issus de l'une ou l'autre provenance, nous avons voulu nous rendre compte très exactement des « facteurs de toxicité » du bacille diphtérique — soit résoudre les deux questions suivantes :

1° Le poison des bacilles est-il identique à celui des filtrats (bien caractérisé par ses effets sur les animaux et sa neutralisation à l'aide du sérum antidiphérique)?

2° Quel est le degré et le mode de toxicité du bacille lui-même, c'est-à-dire de sa substance propre (que nous appellerons, dorénavant, *substance fondamentale*)?

Pour aborder ce double problème, nous nous sommes adressés au « matériel biologique » que voici :

1° « *Toxine soluble* ». — Il s'agit d'un ancien filtrat du « bacille américain n° 8 », conservé depuis plusieurs années,

dans une cave (température constante), entre toluène et chloroforme. Son activité n'a point varié sensiblement au cours de nos recherches (deux ans et demi).

2° *Bacilles atoxiques*. — Nous en avons étudié, comparativement, plusieurs échantillons, qui se sont montrés identiques à tous égards. L'un d'eux, « Brienne B » (du nom de la ville habitée par le malade chez lequel le D^r Louis Martin l'a isolé), sera pris comme type de description.

3° *Bacilles très toxiques*. — Nous possédons quelques germes de cette catégorie, absolument équivalents quant à leur nocuité. Le bacille américain n° 8, dont le poison est utilisé, chez nous, pour l'obtention du sérum antidiphthérique, sera pris comme type de description.

4° *Bacilles de toxicité variée*. — Nous ne les décrirons point individuellement, cela va sans dire.

5° *Sérum « médicinal »*. — C'est le sérum de l'*Institut Pasteur*, préparé en injectant aux chevaux de grandes masses de filtrats très actifs du bacille américain n° 8. L'échantillon qui nous a servi pendant toutes nos recherches titrait 800 unités.

Mentionnons encore que nos bacilles, toxiques ou non, ont toujours été cultivés pendant quarante-huit heures, à 37 degrés, en boîtes de Pinoy, sur gélose à la pomme de terre (voir la formule de celle-ci dans le travail de l'un de nous : *Morve expérimentale du cobaye — ces Annales, 1906*). Les échantillons toxiques ont conservé intégralement leur activité depuis deux ans et demi. — Ajoutons que les germes, issus de « porteurs sains », nous ont été aimablement offerts par MM. les D^{rs} Cathoire et Henry, qui les avaient isolés au cours de recherches épidémiologiques des plus intéressantes. Nous sommes heureux de pouvoir remercier ici nos deux collègues.

Comme *animaux d'expérience*, nous avons employé des *cobayes* mâles, de 500-600 grammes, soigneusement choisis, conservés au laboratoire et examinés chaque jour. Tous les cas d'infection surajoutée ont été l'objet d'une étude serrée, poursuivie avec le concours de MM. Truche et Grenier, dont nous ne saurions trop louer l'obligeance.

Comme *voies d'administration* de la toxine et des bacilles, nous avons donné la préférence aux deux extrêmes, voie *sous-cutanée* et voie *intra-veineuse*; les *seules*, d'ailleurs, qui per-

mettent d'injecter exactement la quantité voulue et de l'injecter exactement où l'on veut. Notre mémoire se divise donc, *ipso facto*, en deux parties : étude des injections sous-cutanées et étude des injections intraveineuses.

Avant d'aborder le détail des expériences, quelques *considérations théoriques* nous paraissent indispensables.

Dans son travail sur les anticorps, l'un de nous (avec Abt et Pozerski) a divisé les *antigènes* en deux groupes : *toxines* (et enzymes) d'une part, *albuminoïdes* (humeurs ou cellules) de l'autre. Il a admis que tout antigène peut engendrer deux sortes d'*anticorps* opposés, *coagulines* (agents essentiels de l'immunité) et *lysines* (agents essentiels de l'hypersensibilité) et que, d'une façon habituelle, une forte proportion d'antigène engendre surtout des *coagulines* et une proportion modérée des *lysines*.

La *toxine diphtérique* peut donc donner naissance à une *lysine*, notamment chez les animaux devenus hypersensibles (Nicolle et Pozerski, Armand-Delille) et à une *coaguline* (antitoxine). Le sérum « médicinal », obtenu en injectant aux chevaux de grandes masses de filtrats très actifs, doit être, par conséquent (et est réellement), peu ou pas lytique (nous n'y insisterons point ici) et fort coagulant (fait de connaissance banale) vis-à-vis de la toxine diphtérique. Aussi sera-t-il pour nous le réactif de cette toxine.

La *substance fondamentale* du microbe de Löffler peut engendrer, elle aussi, une *lysine* (des albuminoïdes figurés — bacilles — ou des albuminoïdes non figurés — extraits bacillaires), et une *coaguline* (agglutinine des bacilles ou précipitine des extraits, seul et même anticorps). Le sérum « médicinal », obtenu en injectant, somme toute, de faibles quantités d'albuminoïdes microbiens, doit être, par conséquent (et est réellement), peu ou pas coagulant (fait de connaissance banale) et très lytique (nous le démontrerons plus loin) vis-à-vis de la substance fondamentale du bacille diphtérique. Aussi sera-t-il, pour nous, le réactif de cette substance *in vivo* (expériences d'hypersensibilité passive).

ÉTUDE DES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

TOXINE SOLUBLE.

Nous avons administré des quantités régulièrement décroissantes, échelonnées entre 1 centimètre cube et 0,001 centimètre cube (voire même inférieures à cette dernière dose). Les lésions locales observées appartiennent à un type bien défini : l'*eschare sèche*, que nous appellerons, conventionnellement, le *type A*. Au-dessus de 0,02 centimètre cube (environ), la mort vient interrompre le cours des accidents locaux; d'autant plus vite, naturellement, qu'on se rapproche davantage de 1 centimètre cube.

EVOLUTION LOCALE DES LÉSIONS. — Faisant, pour le moment, abstraction de cette éventualité et négligeant les différences quantitatives (un peu qualitatives aussi, au voisinage des limites), qui se relie à la question des doses, nous distinguerons trois périodes dans l'histoire symptomatologique locale : *période d'augment* (œdème sous-cutané, avec macération légère de l'épiderme, puis mortification progressive) ; *période d'état* (eschare constituée) et *période de réparation* (chute de l'eschare et cicatrisation de l'ulcus qui lui succède).

Période d'augment. — Le *lendemain* de l'injection, on observe, *loco læso*, une tuméfaction molle et généralement allongée, avec pâleur correspondante de la peau. Les couches superficielles de l'épiderme se détachent par le frottement, et la surface qu'elles recouvraient apparaît toujours nettement humide. Parfois, une tache violacée, plus ou moins étendue, signale de suite le point maximum des lésions tégumentaires. Le *surlendemain*, l'œdème a augmenté et des croûtelles ambrées remplacent l'exsudation de la veille, totalement ou en majeure partie. Après *trois jours*, l'empâtement demeure stationnaire, mais devient plus rénitent. Il est recouvert d'une croûte continue, élastique, arrondie ou ovale, de couleur gomme-gutte, qui peut être encore débordée par l'humidité épidermique.

Période d'état. — Vers le *5^e jour*, la tuméfaction locale se réduit notablement, en s'indurant. Elle ne forme, assez souvent, qu'un simple disque à bords étroits, enchâssant l'eschare. Celle-ci sèche, dure, assez mince, de surface irrégulière, offre une teinte d'abord brun foncé, puis franchement noire. Sa périphérie demeure quelquefois à l'état de croûte foliacée (aspect en cocarde).

Période de réparation. — Vers le *8^e — 9^e jour*, l'empâtement s'est résorbé complètement (ou presque). L'eschare tombe, dans la règle, *du 11^e au 12^e jour*, laissant à sa place un ulcus atone, couleur maigre de jambon, bientôt recouvert d'une fine croûtelles ; la réparation ne progresse que lentement. Lorsque la chute de l'eschare reste plus tardive, la cicatrisation s'opère suivant le type sous-crustacé. Les bords de la partie mortifiée disparaissent alors lentement par usure, en même temps que les tissus se régénèrent et, au moment de l'exfoliation, on ne rencontre qu'une perte de substance superficielle, vite comblée.

MARCHE DES ACCIDENTS, SUIVANT LES DOSES ADMINISTRÉES. — Nous envisagerons maintenant, successivement, le cas des *doses non mortelles* et celui des *doses mortelles*. La limite qui les sépare correspond, assez exactement, à l'intervalle 0,02-0,03 centimètre cube; on note de temps en temps, bien entendu, des empiètements dans un sens ou dans l'autre, mais cette pénétration éventuelle ne va jamais très loin.

Doses non mortelles (0,02 à 0,001 c. c.). — De 0,02 à 0,005 centimètre cube, les lésions locales, absolument conformes au type qui vient d'être décrit, diminuent assez régulièrement d'étendue. L'eschare descend de la surface d'une pièce de 5 francs à celle d'une pièce de 2 francs et l'empâtement sous-cutané varie parallèlement. Les animaux maigrissent pendant les dix à douze premiers jours, puis reviennent au poids initial. Vers 0,02 centimètre cube, apparaissent quelquefois des paralysies et, dans les « cas de passage », la mort par cachexie a même pu être observée. De 0,004 à 0,001 centimètre cube, l'eschare conserve l'étendue (moyenne) d'une pièce de 2 francs, mais se montre moins épaisse; l'induration sous-cutanée reste aussi moins accusée. Les cobayes maigrissent peu et seulement durant les quatre ou cinq premiers jours. *Au-dessous de 0,001 centimètre cube*, les lésions locales sont encore plus réduites, surtout en profondeur; leur description n'offrirait aucun intérêt.

Doses mortelles (de 0,03 à 1 centimètre cube). — De 0,03 à 0,1 centimètre cube, l'œdème local devient énorme; quarante-huit heures après l'injection, il occupe toute la paroi thoraco-abdominale. Cependant, la croûte qui représente le début de l'eschare ne dépasse jamais, comme dimensions, celles qu'on observe avec 0,02 centimètre cube. La mort survient en sept à cinq jours, rarement plus (« cas de passage »). De 0,2 à 1 centimètre cube, l'œdème diminue au contraire progressivement, ainsi que la zone humide épidermique. Les animaux succombent après trois à un jour.

INFECTIONS SURAJOUTÉES. — Toute intoxication favorise le développement d'infections générales et d'infections locales (le cas échéant). L'un de nous a déjà très souvent insisté sur ce point: il a également montré qu'en dehors des épidémies de pseudo-tuberculose on n'avait guère affaire, chez le cobaye, qu'aux effets de la *pasteurella* et du *pseudo-pneumocoque*, isolés ou

associés. Nous avons observé de plus, dans nos recherches, qu'il existe des périodes à pasteurella, des périodes à pseudo-pneumocoque et des périodes à infection double.

Les infections générales, rapidement mortelles, se manifestent soit par des *septicémies*, soit par des *épanchements des séreuses* (intéressant volontiers à la fois le péricarde, les plèvres et le péritoine); on y trouve, séparément ou conjointement, les deux bactéries citées plus haut. *Les infections locales* peuvent se diviser en *rapide* et *tardive*.

Infection rapide. — Due à la pasteurella. Lors des premiers jours qui suivent l'injection de la toxine, on voit brusquement l'œdème augmenter de volume; sa consistance demeure molle. La ponction donne issue à un liquide rougeâtre ou même à du sang pur. Les animaux succombent le plus souvent (à l'autopsie: exsudat hypodermique jaunâtre, ferme et élastique); sinon, la guérison traîne en longueur.

Infection tardive. — Due soit à la pasteurella, soit au pseudo-pneumocoque, soit aux deux. La base de l'eschare ou de la perte de substance qui lui succède s'empâtent notablement. Le fond de l'ulcus est bientôt tapissé d'un exsudat jaune et, à la pression, quelques gouttes de pus sortent de son angle inférieur. Le pronostic demeure bénin, mais la cicatrisation se trouve retardée.

BACILLE ATOXIQUE (BRIENNE B) — VIVANT.

Les cobayes ont reçu des quantités décroissantes de germes *vivants* (émulsionnés dans l'eau physiologique), quantités s'étendant de 20 centigrammes à 1 centigramme (et moins). Les lésions locales obtenues se résument en la formation d'un *bourbillon sous-cutané*, qui se résorbe ou s'élimine selon les cas. Nous désignerons ce type clinique sous le nom de *type D*. Les phénomènes généraux font toujours défaut (même avec 20 centigrammes), ce qui démontre péremptoirement le caractère atoxique (au sens « toxine soluble ») du microbe étudié.

EVOLUTION LOCALE DES LÉSIONS. — Résumant par conséquent toute la symptomatologie, elle peut être divisée en trois périodes: *période d'augment* (empâtement sous-cutané, de consistance croissante), *période d'état* (empâtement dur, bourbillon constitué), et *période terminale* (résorption ou élimina-

tion du bourbillon). Nous négligerons d'abord, comme nous l'avons fait pour la toxine, les différences quantitatives et qualitatives (ces dernières très secondaires), liées à la question des doses.

Période d'augment. — Le lendemain de l'injection, on note, localement, la présence d'une tuméfaction rénitente, d'ordinaire allongée, avec pâleur correspondante de la peau. Le surlendemain, l'empâtement est devenu plus ferme et commence à rétrocéder.

Période d'état. — Vers le 3^e jour, la diminution de volume, très appréciable, coïncide avec le maximum d'induration (si on sacrifie l'animal, on se convainc aisément que l'exudat sous-cutané est déjà totalement nécrosé).

Période terminale. — Lorsque les lésions évoluent vers la résorption, la consistance de la tumeur se modifie à partir du 5^e jour (environ); elle devient élastique, voire fluctuante et diminue progressivement: tout est terminé avant la fin du deuxième septenaire. Lorsque les lésions évoluent vers l'élimination, la fluctuation augmente de plus en plus, la peau s'amine, rougit ou non, puis noircit en un point limité (comme si on l'avait brûlée au thermocautère) et cède. Il sort une ou deux gouttes de pus séreux et l'on aperçoit le bourbillon, jaune clair et sec, que la pression évacue aisément. La cavité, demeurée libre, est tapissée d'un exsudat puriforme peu épais. Elle ne tarde pas à se combler, l'orifice cutané s'efface rapidement et la guérison ne demande pas plus de quinze jours.

MARCHE DES ACCIDENTS, SUIVANT LES DOSES ADMINISTRÉES. — Le type clinique précédent correspond exactement aux effets produits par 5 à 20 centigrammes de bacilles. Suivant la quantité de germes injectés, l'étendue de l'empâtement initial va de 3 centimètres (longueur) sur 1 centimètre (largeur) à 5 centimètres sur 2 centimètres et le volume de la tumeur constituée (période d'état) d'une aveline à une petite noix. Avec des doses décroissantes, de 4 à 1 centigramme, les lésions diminuent régulièrement d'importance et évoluent plus rapidement; l'évacuation du bourbillon n'a jamais lieu. Avec 5 milligrammes, on observe un simple œdème transitoire.

INFECTIONS SURAJOUTÉES. — Purement locales, mais par contre très fréquentes. D'origine endogène, selon nous (comme cela

doit être aussi le cas pour la plupart, au moins, des infections succédant à l'injection de toxine — voir plus haut), elles sont dues, ici encore, aux deux agents habituels : *pasteurella* et pseudo-pneumocoque (rarement au staphylocoque). On les observe seulement parmi les cas où le bourbillon s'élimine. Peut-on supposer qu'elles augmentent la proportion de ces cas ? Il est permis de le penser, car, si les bourbillons infectés constituent la majorité quand la fluctuation est déjà avancée, ils demeurent, par contre, le petit nombre au début du processus de ramollissement. L'évolution est d'ailleurs *absolument la même*, soit qu'il n'existe de germes ni au microscope ni à la culture, soit qu'il n'en apparaisse qu'à la culture, soit enfin qu'on en voie déjà un plus ou moins grand nombre lors de l'examen microscopique. Le seul indice qui puisse faire penser à l'infection, c'est l'émulsion de plus en plus marquée du bourbillon dans le pus, lorsque croît le nombre de microbes. Le pronostic n'est donc nullement influencé par le développement local de la *pasteurella* ou du pseudo-pneumocoque et c'est là un phénomène réellement curieux, sur lequel il a paru nécessaire d'insister quelque peu.

BACILLE TRÈS TOXIQUE (AMÉRICAIN N° 8) — VIVANT.

Nous avons administré des quantités régulièrement décroissantes de germes *vivants*, allant de 40 centigrammes à 0,1 centigramme (et moins). Au-dessus de 0,5 centigramme (environ), les animaux périssent rapidement; au-dessous, ils résistent presque toujours et offrent des lésions d'*eschare sèche*. Ces lésions ne sont guère discernables de celles qu'on observe après injection de toxine (type A), et il n'y a là rien qui doive nous surprendre puisque, dans les cas où la dose de substance microbienne introduite suffirait à produire un bourbillon, la mort en précède toujours l'apparition. (Notons, cependant, qu'entre 0,5 centigramme et 1 centigramme, la réaction locale forme passage avec le début du type B — voir plus loin.)

Doses non mortelles. — De 0,4 à 0,1 centigramme, les lésions légumentaires correspondent assez exactement à celles que déterminent les volumes de 0,02 à 0,005 centimètre cube de toxine; de même, pour les phénomènes généraux. *Au-dessous*

de 0,4 centigramme, la mortification locale diminue vite d'étendue et surtout d'épaisseur; corrélativement, la santé des cobayes se montre de moins en moins touchée.

Doses mortelles. — De 0.5 à 1 centigramme, la mort survient en trois jours et demi à un jour et demi; de 2 à 10 centigrammes, en un jour et demi à moins de vingt-quatre heures.

BACILLES DE TOXICITÉ VARIÉE — VIVANTS.

A mesure que le pouvoir toxique diminue, il faut élever proportionnellement les doses pour amener la *mort* des animaux; jusqu'à ce que l'on arrive, en fin de compte, à des bacilles incapables de tuer le cobaye, même sous la masse de 10 centigrammes (et plus).

L'ascension progressive de la dose mortelle (c'est-à-dire du poids de microbes injecté) se traduit, *localement*, par l'apparition, puis l'intensité croissante de la *lésion-bourbillon*, qui l'emporte, de plus en plus, sur la *lésion-eschare*. On réalise donc une gamme complète d'altérations tégumentaires, allant du type A au type D. Nous ne choisirons, dans cette série continue, que deux termes intermédiaires : le *type B*, ou *type à eschare prédominante* (équidistant de A et de C) et le *type C*, ou *type à bourbillon prédominant* (équidistant de B et de D). Nous laisserons de côté ce qui concerne le volume des lésions, dans ses rapports avec la quantité de germes administrée, ainsi que ce qui a trait aux infections surajoutées; tout cela est facilement imaginable.

TYPE B (ESCHARE PRÉDOMINANTE). — L'intérêt de sa description consiste dans la comparaison avec le type A; voici les différences observées. *A la période d'augment*, rien de bien net. *A la période d'état*, l'eschare, plus épaisse, est entourée d'un disque plus large et plus saillant. *A la troisième période*, les parties mortifiées se détachent plus vite; on voit alors apparaître un sillon à fond jaunâtre. Si on soulève l'eschare, on trouve sa face inférieure tapissée par la majeure partie du bourbillon, qui lui adhère intimement. L'ulcus sous-jacent, grisâtre et semé de points saignants, est bordé d'une couronne nécrotique citrine, représentant le reliquat du bourbillon et prolongée dans le disque qui circonscrivait l'eschare. Celle-ci

tombee, la couronne bourbillonneuse s'élimine rapidement; l'ulcus bourgeonne très vite et la cicatrisation ne tarde pas à s'opérer.

TYPE C (BOURBILLON PRÉDOMINANT). — Voici les particularités qui le séparent du type D. *A la période d'augment*, une croûte peu étendue, précédée d'une humidité légère de l'épiderme, complique l'empatement initial. *A la période d'état*, l'eschare consécutive, de dimensions modérées, surmonte l'induration limitée due au bourbillon. *A la période terminale*, tout dépend principalement de la profondeur des parties mortifiées. Si l'épaisseur de l'eschare n'est pas trop grande, celle-ci se détache vite, laissant à sa place une érosion saignante qui guérit bientôt; dans le cas contraire, la chute de l'eschare détermine la formation d'un ulcus véritable et le bourbillon, mis à nu, s'évacue forcément au dehors. Toutefois, il peut arriver qu'après cicatrisation de l'érosion consécutive à une eschare mince, le nodule sous-cutané se ramollisse progressivement et se vide comme dans le type D.

ACTION DU SÉRUM « MÉDICINAL » SUR LA TOXINE ET LES BACILLES.

Nous diviserons nos expériences en deux groupes, suivant que le sérum a été administré séparément (mais en même temps) ou par mélange.

SÉRUM A DISTANCE

dans les muscles gastrocnémiens).

ACTION SUR LA TOXINE. — Tandis qu'il suffit d'injecter 0,01 centimètre cube de sérum pour prévenir la *mort* des cobayes qui ont reçu 1 centimètre cube de toxine, il faut monter jusqu'à 1 centimètre cube de sérum pour prévenir les *effets locaux* de 0,4 centimètre cube de toxine. Le sérum se montre donc bien moins actif vis-à-vis du *facteur-escharification* que vis-à-vis du *facteur-intoxication générale*. On peut, du reste, s'en convaincre d'une autre façon. Si l'on emploie de fortes doses de toxine (1 centim. cube) et des quantités de sérum ne dépassant guère celles qui empêchent la mort à coup sûr (0,01 centim. cube), les animaux offrent des eschares *énormes*, inconnues avec

les doses subléthales de poison chez les sujets neufs (et sources fréquentes d'infections surajoutées).

ACTION SUR LES BACILLES ATOXIQUES. — Elle demeure *absolument nulle*.

ACTION SUR LES BACILLES TRÈS TOXIQUES. — Tandis que 0,01 centimètre cube de sérum permet la *survie* des cobayes qui ont reçu 8 centigrammes de microbes, on est obligé d'administrer 1 centimètre cube de sérum pour éviter l'*escharification* avec cette même dose de germes. Tout se passe, alors, comme si l'on avait introduit, sous la peau, 8 centigrammes de Brienne B. Quand on injecte, en même temps qu'un centimètre cube de sérum, des quantités de bacilles dépassant progressivement 8 centigrammes, on voit reparaitre les effets de la toxine non neutralisée : types C, puis B, puis A.

Ici encore, le sérum se révèle donc bien moins actif sur la lésion locale que sur l'empoisonnement de l'organisme. Ici encore, les cobayes qui ont reçu de fortes doses de germes et des quantités limitées de sérum montrent des eschares très étendues.

(Il serait superflu d'étudier l'action du sérum sur *les bacilles de toxicité variée*; on se représente aisément comment elle se traduit.)

SÉRUM PAR MÉLANGE.

(Une demi-heure de contact.)

ACTION SUR LA TOXINE. — On retrouve toujours la différence entre le pouvoir antitoxique *quoad mortem* et *quoad læsionem*; inutile d'y insister. — Le *chauffage* de la toxine détermine, d'ailleurs, les mêmes effets que le sérum (ce qui n'a rien d'étonnant, si l'on considère, avec nous, l'antitoxine comme une coaguline); ainsi, 3 centimètres cubes de poison, portés 5 minutes à 100 degrés, tuent régulièrement le cobaye; 2 centimètres cubes n'amènent point constamment la mort et, chez les survivants, engendrent des eschares énormes.

ACTION SUR LES BACILLES ATOXIQUES. — *Le sérum*, mélangé à ces bacilles, a toujours pour effet d'exagérer les lésions locales, principalement au début; d'où une fréquence plus grande des infections surajoutées.

ACTION SUR LES BACILLES TRÈS TÔXIQUES. — 1 centimètre cube de *sérum*, mêlé avec 1 à 8 centigrammes du bacille américain, *empêche la mort* des sujets *et*, de plus, *neutralise* complètement les effets *escharifiants*; mais il *exagère la tuméfaction sous-cutanée*. Tout se passe, alors, comme si on avait injecté 1 centimètre cube de *sérum*, mêlé avec 1 à 8 centigrammes de bacille atoxique (Brienne B). Le *chauffage* des bacilles toxiques (5 minutes à 100 degrés) les rend, lui aussi, absolument inoffensifs, en ce qui concerne les effets de la toxine (survie et absence d'escharification), mais, contrairement au *sérum*, il n'aggrave point la lésion hypodermique.

L'étude des injections sous-cutanées du poison diphtérique et des bacilles (toxiques ou non), soit seuls, soit combinés avec le *sérum* (introduit par mélange ou à distance), *répond déjà*, dans une large mesure, *aux deux questions posées en débutant*.

L'identité de la *toxine* des microbes et de celle des filtrats ne saurait être contestée. Quant à la *substance fondamentale*, nous connaissons maintenant ses effets locaux, absolument les mêmes lorsqu'on s'adresse aux germes atoxiques et lorsqu'on opère avec les germes toxiques neutralisés (pour leur facteur « toxine ») par le *sérum* « *médicinal* » *introduit à distance*. Ces effets locaux, le *sérum* les exalte constamment, en vertu de son pouvoir albuminolytique, *quand on le mélange* aux bacilles (toxiques ou non) (1). L'histoire des injections intraveineuses va nous révéler les effets généraux de la substance fondamentale chez l'animal neuf et leur exagération chez le sujet hypersensible.

ÉTUDE DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES

TOXINE SOLUBLE.

Nous avons administré des doses croissantes, allant de 0,01 centimètre cube (et au-dessous) à 10 centimètres cubes. Il faut dépasser 0,01 centimètre cube pour tuer régulièrement les animaux; la survie se montre d'autant plus courte que l'on injecte plus de toxine, mais il existe *une durée minima d'incu-*

(1) Rien de tel, quand on remplace le *sérum* « *médicinal* » par du *sérum* équin normal.

lation qui ne saurait être abrégée et qui répond à huit heures environ.

BACILLE ATOXIQUE (BRIENNE B) — VIVANT.

Les cobayes en supportent jusqu'à 15 centigrammes, sans aucun accident immédiat ni tardif (on note, éventuellement, une légère émaciation transitoire). Avec 20 centigrammes, la mort survient, soit dans la nuit, soit après un jour (rarement davantage): 25 centigrammes tuent constamment dans la nuit, et 35 centigrammes en quelques heures. Les symptômes et lésions sont les mêmes que chez les sujets hypersensibles (voir plus loin); toutefois, on ne réalise ici que le type, lent et encore au prix de doses élevées.

BACILLE TRÈS TOXIQUE (AMÉRICAIN N° 8) — VIVANT.

10 à 15 centigrammes ne déterminent jamais d'accidents immédiats, mais la mort arrive toujours dans la nuit, par l'effet de la toxine. Avec 20 centigrammes, on obtient le type lent, qui s'aggrave de l'empoisonnement diphtérique après incubation habituelle. Il faut atteindre 35 centigrammes pour tuer en quelques heures et 40 à 50 centigrammes pour produire le type rapide (et non le type brutal — voir plus loin).

BACILLES DE TOXICITÉ VARIÉE — VIVANTS.

Mêmes doses « forcées », si l'on veut que les sujets succombent en quelques heures. D'ailleurs, l'empoisonnement surajouté (toxine) fait que les accidents évoluent plus ou moins vite selon la dose et l'échantillon choisis.

Somme toute, *la nocuité de la substance fondamentale paraît sensiblement constante* et sans rapport, par conséquent, avec la fonction toxigène.

ACTION DU SÉRUM « MÉDICINAL » SUR LA TOXINE ET LES BACILLES.

ACTION SUR LA TOXINE. — Chacun sait que *le sérum immunise facilement les animaux contre l'injection intraveineuse de toxine*. Nous l'avons vérifié, pour notre compte, dans des conditions variées, mais le détail de ces expériences n'importe pas ici; nous n'en dirons donc rien.

ACTION SUR LES BACILLES ATOXIQUES ET TOXIQUES. — Personne

ne soupçonnait, avant nos recherches, *que le sérum hypersensibilise vis-à-vis de l'injection intraveineuse de bacilles (toxiques ou non)*.

Avant d'établir ce dernier point, il convient d'esquisser la symptomatologie des divers types d'hypersensibilité, lesquels ne diffèrent pas, dans leurs traits essentiels, de ceux qu'on observe avec d'autres antigènes. Nous séparerons, pour plus de clarté, les *cas mortels* des *cas non mortels*.

CAS MORTELS.

Ils comprennent un *type brutal*, un *type rapide* et un *type lent*.

Type brutal. — En voici le schéma (tel ou tel signe clinique, d'importance secondaire, peut faire défaut sans que la physiologie générale des accidents se trouve sérieusement modifiée). A peine détaché de l'appareil qui le contenait, l'animal, placé sur la table, demeure immobile et inquiet. Sa respiration s'accélère et il présente presque toujours de l'exorbitisme et du nystagmus. Puis, il s'allonge (émettant souvent de l'urine, plus rarement des fèces), ou bien cherche à marcher et ne progresse qu'en titubant. Les étternuements saccadés sont assez fréquents. Soudain, on voit le cobaye sauter verticalement, tout d'une pièce, comme un automate (suivant la comparaison originale, mais fort heureuse, de notre ami Pozerski, on dirait un de ces petits lapins postiches vendus dans les rues et que le marchand fait bondir par saccades, en pressant sur une poire). Les sauts augmentent de fréquence et d'intensité, jusqu'à ce que le sujet tombe de côté, épuisé, semi-comateux et anhélant. Il reprend ses sens, se relève, bondit et tombe de nouveau une ou deux fois (rarement davantage). Finalement, le coma reste définitif, la soif d'air succède à une dyspnée croissante, la cornée devient insensible et la respiration s'arrête, le cœur continuant à battre pendant un certain temps. L'autopsie montre de la congestion des viscères, notamment des viscères abdominaux. — Le type brutal évolue d'ordinaire en 5 à 10 minutes.

Type rapide. — Nous retrouvons ici, dans la majorité des cas, la plupart des symptômes qui viennent d'être décrits; mais ils apparaissent, habituellement, moins vite et ne déter-

minent la mort qu'après une demi-heure à une heure. Les accès convulsifs, d'abord légers, brefs, espacés et suivis d'un retour complet à l'état normal, n'acquièrent que progressivement leur summum de gravité, et encore le coma terminal dure-t-il toujours un certain temps. Parfois, les accidents revêtent l'allure parétique : les animaux s'allongent et demeurent immobiles ; ou bien, cherchant à progresser, ils n'y arrivent que péniblement et par reptation. Mais, même dans ces cas, les secousses convulsives ne font jamais totalement défaut, bien que fort réduites en fréquence et en intensité. Ajoutons que, vers la fin, le ventre se montre toujours ballonné et très sensible au palper. — Le type rapide est caractérisé, *post mortem*, par une violente congestion des viscères (surtout abdominaux), pouvant aller jusqu'à l'hémo-péritoine (chez certains des sujets qui présentaient, cliniquement, le météorisme douloureux dont nous venons de parler).

Type lent. — La mort survient après trois à six heures, quelquefois davantage. Les accidents débutent plus ou moins vite, suivant les cas. Tantôt, on observe tout d'abord quelques phénomènes d'excitation, tantôt, l'état de somnolence qui traduit cette forme d'intoxication s'installe peu à peu. A la « période d'état », les sujets demeurent immobiles, indifférents aux choses qui les entourent ; le poil se hérisse et les yeux deviennent chassieux. Finalement, apparaissent le ballonnement et la sensibilité du ventre, puis un coma progressif termine la scène. — A l'autopsie, mêmes lésions que pour le type rapide (y compris l'hémopéritoine).

CAS NON MORTELS.

Les animaux qui offrent, *indubitablement*, des symptômes d'hypersensibilité peuvent ne point succomber, soit parce que ces symptômes n'atteignent pas une intensité suffisante, soit parce que, tout violents qu'ils se manifestent, l'organisme arrive à en triompher. Il convient donc de distinguer entre les *cas légers* (plus ou moins) et les *cas curables* ; dans les uns et les autres, les accidents débutent constamment peu après l'injection des bacilles.

Cas légers. — Nous trouvons, ici, le tableau clinique du *type brutal quantitativement atténué*, quelquefois même très

atténué, mais cependant assez caractéristique pour permettre à un œil exercé d'affirmer l'hypersensibilité.

Cas curables. — Il s'agit maintenant, inversement, du *type brutal dans toute sa violence*. Au moment où, après une série d'accès convulsifs, le sujet, couché sur le côté, flasque, inerte, à la cornée presque insensible, va être « porté mort », on est stupéfié de le voir ressusciter en quelques instants, *définitivement guéri*.

La lyse des bacilles diphtériques et la libération consécutive d'un poison vrai peuvent seules rendre compte des phénomènes qui viennent d'être décrits (pour plus de détails, nous renvoyons aux recherches de l'un de nous : Travail sur les anticorps, avec la collaboration de Pozerski et Abt). Les diverses modalités cliniques observées s'expliquent aisément par les combinaisons variées de trois facteurs : vitesse de décoagulation de la substance fondamentale, d'un côté ; vitesse de neutralisation et d'élimination du poison vrai, de l'autre ; et tout indique que ce poison vrai porte principalement son action sur le centre vaso-moteur.

Pour démontrer que le sérum « médicinal » *hypersensibilise passivement* les cobayes vis-à-vis des bacilles diphtériques, il suffit de leur administrer, la veille de l'injection microbienne et par une voie quelconque, 5 centimètres cubes de ce sérum (nous n'avons pas essayé des doses inférieures). Les résultats, toujours probants, deviennent absolument schématiques quand on choisit la voie intraveineuse et, surtout, quand on s'adresse à du sérum frais (*Le sérum normal de cheval n'a jamais manifesté la moindre efficacité*). Le lendemain de l'injection sérique, on introduit, dans la jugulaire, 10 à 15 centigrammes de bacilles vivants (toxiques ou non) et l'on voit apparaître les symptômes caractéristiques de l'hypersensibilité, le plus souvent sous la forme du type brutal. La netteté d'un tel phénomène nous dispense de tout commentaire ultérieur. Mentionnons que les animaux qui ne succombent point à l'administration de germes *toxiques* n'offrent jamais trace d'empoisonnement consécutif. Une seule et même expérience établit donc la coexistence des pouvoirs albuminolytique et toxino-coagulant (anti-toxique) du sérum « médicinal » (comme pour les injections sous-cutanées de mélanges « bacilles toxiques et sérum » ; voir plus haut).

Nous avons pu réaliser le type brutal de l'hypersensibilité, en administrant le sérum frais, par la voie intraveineuse, une heure avant les bacilles. Mêmes

résultats en introduisant, dans la jugulaire des cobayes *neufs*, un mélange de sérum frais et de bacilles (4 centimètres cubes de sérum et 10 centigrammes de bacilles), après une heure de contact à la température ordinaire.

L'étude des injections intraveineuses confirme l'identité de la toxine des microbes et de celle des filtrats. Elle complète, d'autre part, l'histoire de la substance fondamentale, en prouvant que celle-ci peut déterminer la mort quand elle pénètre, à dose suffisante, dans le système sanguin. Cette dose, qui paraît sensiblement la même pour les divers bacilles (toxiques ou non), s'abaisse notablement quand on passe des animaux neufs aux sujets hypersensibilisés soit passivement, — comme nous venons de le montrer, — soit activement, — comme il résulte de ce qui va suivre.

Si l'on administre, par la voie intra-musculaire, 5 centigrammes de germes atoxiques, très toxiques ou de toxicité variée (quand il s'agit de microbes toxiques, on introduit, dans les muscles de l'autre patte, 1 centimètre cube de sérum), les sujets ainsi traités, éprouvés, à partir du vingt et unième jour, par la voie intra-veineuse (10 à 15 centigrammes de bacilles, toxiques ou non), suivant le mode direct ou croisé, se comportent *absolument* comme les cobayes passivement hypersensibilisés avec le sérum « médicinal ». (Pour ce qui concerne les échantillons *toxiques*, on peut affirmer que l'administration parallèle de sérum n'influe aucunement sur les résultats obtenus, car les animaux « témoins », qui ont reçu 1 centimètre cube de sérum en même temps que des germes *atoxiques*, ne sauraient être différenciés, lors de l'épreuve, de ceux auxquels on a uniquement injecté des bacilles.)

CONCLUSIONS

Parmi les *facteurs de toxicité du bacille diphtérique*, l'un, *constant*, est représenté par la *substance fondamentale*; l'autre, *inconstant*, par la « toxine soluble ». Celle-ci se forme en plein corps microbien et passe ou non, selon les échantillons, au sein des milieux liquides appropriés.

La toxine trouve, dans le sérum « médicinal », un de ses anticorps, la coaguline (antitoxine), qui permet de l'identifier aisément. La substance fondamentale y rencontre également un de ses anticorps, ici la lysine, réactif non moins fidèle. Et l'existence de cette lysine du sérum offre une importance majeure, car la fonction toxigène, si précieuse pratiquement pour le diagnostic du bacille diphtérique, ne représente, on le sait, qu'une propriété surajoutée. En l'absence du poison spécifique, force est bien de s'adresser au seul élément permanent du microbe de Löffler, à sa substance propre.

DU SON DE PADDY DANS LE TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF DU BÉRIBÉRI

par BRÉAUDAT et DENIER

Travail de l'Institut Pasteur de Saïgon.)

I. — HISTORIQUE.

Comme toutes les affections dont l'étiologie n'est point encore nettement démontrée, le Béribéri fait l'objet de nombreuses controverses. Actuellement, bactériologistes et médecins se divisent en deux camps : les uns sont partisans de la théorie alimentaire, les autres de la théorie infectieuse.

Cette dernière est basée sur des localisations spéciales. Une salle dans un hôpital (Scriba), un vaisseau dans une escadre, un groupe de maisons dans un quartier constituent souvent un foyer de Béribéri, alors que tous les alentours restent indemnes. Manson cite, comme exemple de contagion, la prison de Singapore où le quartier des hommes fut décimé par cette affection, alors que celui des femmes restait indemne.

Il nous est impossible de relater ici tous les mémoires qui traitent des faits de contagion. Mention en sera faite à l'index bibliographique.

Malheureusement, tous les travaux faits jusqu'à ce jour pour mettre en évidence le germe pathogène du Béribéri ont donné les résultats les plus variables.

Les partisans de la théorie alimentaire s'entendent généralement pour établir une relation entre le Béribéri et l'usage régulier du riz blanc ou riz d'usine. Mais leur interprétation devient d'une variabilité extrême dès qu'il s'agit d'expliquer les faits.

Les uns attribuent les accidents béribériques à une alimentation défectueuse, dans laquelle les matières grasses ou albuminoïdes seraient en quantité insuffisante. D'après Eijkmann et de Vordermann, au contraire, ils seraient produits par la consommation d'un riz avarié.

En 1896, le premier expérimentateur fit chez les gallinacés

toute une série d'expériences dans lesquelles il constate qu'un régime exclusivement composé de riz décortiqué cuit détermine chez ces animaux des symptômes de polynévrite dont la physionomie rappelle, à s'y méprendre, le Béribéri. L'ingestion de riz décortiqué cru aboutit à des accidents identiques, mais en un temps plus long.

Enfin, il suffisait d'employer dans l'alimentation de ces animaux du riz cru ou cuit, fraîchement décortiqué ou simplement dépouillé de son péricarpe, pour éviter tous ces accidents. Des essais entrepris à la suite de ces expériences, dans un certain nombre de prisons, aboutirent à des constatations intéressantes.

Dans les instructions de 1903 publiées par le Ministère des Colonies, concernant les maladies endémiques, épidémiques et contagieuses, M. l'inspecteur général Kermorgant signale des expériences faites à Madagascar, dans lesquelles on utilisa pour le traitement du Béribéri des décoctions de paddy à la dose journalière de deux litres.

De 1904 à 1907, le détachement du premier régiment de tirailleurs annamites cantonné au Cap Saint-Jacques a été mis au régime du riz rouge. Les résultats de cette longue expérience n'ont point été publiés.

En 1906, Thésé, au pénitencier de Poulo-Condore, en substituant au riz blanc d'usine du riz fraîchement décortiqué, jugula en quelques mois une épidémie extrêmement meurtrière qui sévissait alors dans cet établissement. Il pense que le riz dépouillé complètement de ses enveloppes contient une quantité insuffisante de phosphates. C'est de cette insuffisance que naîtraient les accidents béribériques.

En 1909, Fraser et Stanton publient deux mémoires sur la question. Sur 443 personnes entrant dans leurs expériences, 220 prennent du riz blanc ordinaire, tandis que les autres consomment ce qu'ils appellent le « perboiled rice ». Il s'agit là d'une manipulation spéciale, donnant au paddy traité un goût très apprécié de l'indigène des états malais. Le premier lot eut vingt cas de Béribéri nettement constaté, tandis que le deuxième restait indemne. Ils renversent l'expérience et constatent que le Béribéri accompagne toujours l'usage du riz blanc. Les premières atteintes ne se produisirent qu'après quatre-vingt-six jours de ce nouveau régime. Ils ont apporté un soin tout spécial

à l'examen de leurs malades. Ils écartent d'une façon absolue l'action des vers intestinaux dans le Béribéri, ainsi que la contagion d'homme à homme.

Des expériences entreprises chez les gallinacés aboutirent à des résultats identiques à ceux d'Eijkmann. Ils attribuent les accidents cliniques et expérimentaux observés à une alimentation insuffisante en acide phosphorique, le riz blanc n'en contenant qu'une infime quantité.

L'un de nous, à la Société de Pathologie exotique (janvier, février, mars, mai 1910), a exposé dans une série de notes que le riz décortiqué détermine, comme l'avaient déjà vu Eijkmann, Mauser, Fraser et Stanton, chez certains animaux (poule, cobaye, singe, chien), des phénomènes de polynévrite analogues à ceux observés dans le Béribéri. Les accidents disparaissent si, au riz décortiqué, se trouve ajoutée une certaine quantité de son de paddy. Les animaux nourris de paddy, d'autre part, résistent indéfiniment. Il pense que les accidents ainsi produits sont dus à la transformation, sous l'action d'un vibrion ferment, des éléments nutritifs du riz en substances ayant perdu toute qualité d'aliments ou toxiques.

Des essais de traitement curatif, tentés dans les divers hôpitaux ou hospices de Saïgon et de Cholon, aboutirent à des résultats encourageants.

Enfin, tout récemment, le dernier Congrès médical tenu à Manille en mars 1910 a émis le vœu suivant : « L'association pense que des preuves suffisantes ont été fournies aujourd'hui à l'appui de cette conception, que le Béribéri est lié à la consommation continuelle du riz blanc (décortiqué) comme denrée principale et base de la nourriture, et l'association désire, en conséquence, que ce point soit porté à la connaissance des gouvernements intéressés. »

Etant donné les résultats mentionnés plus haut et d'autre part la similitude des accidents observés chez les animaux et les malades atteints de Béribéri, il était intéressant de voir quelle serait l'action préventive et curative du son de paddy dans cette affection. Ces expériences ont été faites au Cap Saint-Jacques, de juin 1909 à avril 1910, sur les troupes indigènes de la garnison.

Nous devons remercier d'une façon particulière MM. les

médecins-majors Fargier et Bernoud, ainsi que M. le médecin aide-major Rebufat, pour le concours qu'ils nous ont apporté dans les expériences sur le pouvoir préventif. Les expériences sur le pouvoir curatif ont été faites dans le service de M. le médecin-major de 2^e classe Jojot.

II. — ÉTUDE CLINIQUE DE L'ÉPIDÉMIE 1909-1910.

L'épidémie pendant laquelle nous avons fait nos recherches sur l'activité préventive et curative du son de paddy a été d'une gravité moyenne. Les accidents nerveux observés intéressent à la fois la sensibilité subjective et objective ainsi que la motilité.

Les malades accusent des douleurs dont les principales localisations sont les mollets et les genoux. Les autres régions

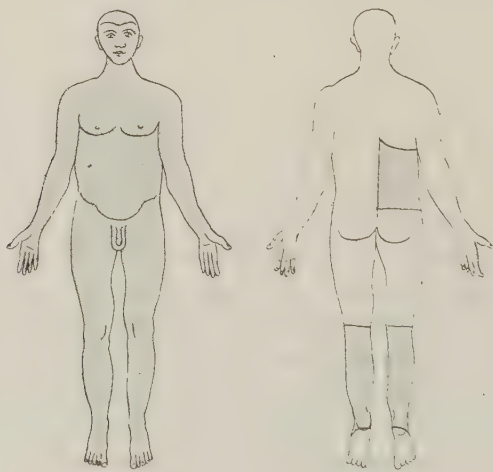


FIG. 1.

incriminées sont, par ordre de fréquence, les éminences thénars et hypothénars, l'extrémité des orteils et des doigts. Nous devons citer, comme tout à fait rares, la sensation si pénible de constriction du thorax, la localisation de la douleur aux articulations du coude et aux régions cervicale et dorsale de la colonne vertébrale (Points de Gayet).

Les troubles de la sensibilité objective observés intéressent

la partie la plus superficielle de la peau, la sensibilité profonde ainsi que la réaction aux températures hautes et basses. L'ordre de réapparition des sensibilités est, en général, le suivant : contact, sensibilité profonde, sensibilité thermique.

Parmi les malades chez lesquels le diagnostic de Béribéri s'est trouvé maintenu, 38 p. 100 seulement présentent des désordres de sensibilité objective :

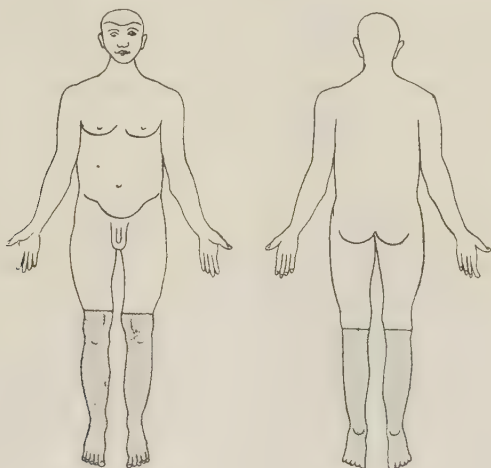


FIG. 2.

L'anesthésie superficielle la plus généralement observée intéresse le pied et la jambe (obs. n° 51). Parfois elle dépasse le genou, remonte symétriquement ou non vers la racine des deux membres. De là, elle peut gagner tout le corps, respectant, de ci de là, les régions les plus variables. Dans un cas (obs. n° 8), l'anesthésie est complète, moins l'occiput, la nuque, la région scapulaire et la face postérieure des bras qui gardent toute leur sensibilité, ainsi qu'une bande située au niveau de la région fessière et le sommet des deux mollets. Dans un autre cas, on constate seulement une bande de sensibilité de 10 centimètres de largeur, passant au niveau de l'ombilic. Nous avons trouvé, d'autre part, des anesthésies en plastron de chemise, en gant, en chaussette. Le malade n° 59 présente de l'anesthésie des jambes, les pieds exceptés. Nous constatons d'autre part, chez ce même malade, à la face postérieure du

corps, une zone trapézoïdale d'anesthésie, limitée en haut par l'angle inférieur de l'omoplate droite, en bas par la crête iliaque, en dedans par la colonne vertébrale, en dehors par une ligne unissant le creux axillaire droit et la crête iliaque correspondante.

Les troubles moteurs ont été rares aux membres supérieurs. Dans un seul cas nous avons trouvé la griffe béribérique classique. Une autre fois (Obs. n° 83), nous avons observé une paralysie complète des mains et des avant-bras. En général, il n'y a guère qu'un peu d'adynamie musculaire.

La paraplégie fut complète ou presque complète dans 5 p. 100 des cas (Obs. 68, 77, 80, 83).

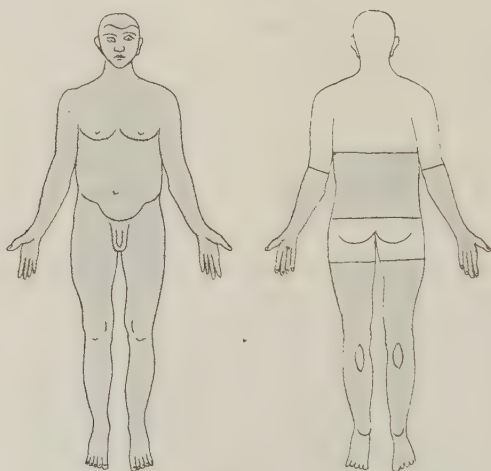


FIG. 3.

Les accidents se limitent en général à une simple parésie, se traduisant par un peu d'hésitation de la marche, ainsi que par une certaine difficulté à soulever les pieds, qui paraissent cloués au sol. Dans certains cas, on constate de la projection du pied en avant, ou bien les malades ne marchent qu'en écartant les cuisses, l'un ou l'autre membre restant en extension. A un stade plus avancé, les malades ne pouvaient se déplacer sans soutien, présentant ainsi l'attitude classique du Béribéri. Les pieds ne reposent plus alors sur leur face plantaire, mais sur leur bord externe. A ce stade la locomotion

devenait rapidement impossible, toute tentative de déplacement aboutissant à un effondrement du malade.

Ces accidents, suivant la gravité des cas, se sont accompagnés de l'impossibilité, dans la position horizontale, de lever ou croiser les jambes. Le signe de Romberg, celui de l'escalier ou de la marche au commandement ont été observés dans les cas les plus graves. Le signe d'Argyll Robertson ne paraît point exister. Le réflexe rotulien est absent, mais sa disparition ne précède point obligatoirement les grands troubles de la motilité ou de la sensibilité.

La présence du réflexe crémastérien est constante, le pharyngien varie avec les individus, le réflexe plantaire est presque toujours absent. Nous noterons, à ce propos, que le soldat indigène marche, comme la moyenne partie des Asiatiques, pieds nus. Dans ces conditions, la couche cornée de la face plantaire des pieds est extrêmement épaisse.

Les accidents cardiaques existent chez presque tous nos malades. Ils ont même dominé le tableau clinique pendant les derniers mois de l'expérience. Le cœur est nettement augmenté de volume. Ce symptôme est mis en évidence non seulement par la percussion, mais encore par les déplacements de la pointe.

La pulsation cardiaque est rapide, douloureuse dans les cas graves. Ses ondulations peuvent s'étendre au creux épigastrique et même à l'ombilic (Obs. n° 83). Cet éréthisme entraîne, du côté des carotides et des jugulaires, des battements violents, perceptibles à la région cervicale.

L'auscultation du cœur donne des renseignements d'une variabilité extrême; rien, en un mot, des signes observés dans les lésions valvulaires classiques. Ici, le cœur est affolé, entièrement désorganisé, les bruits sont rapides, irréguliers, d'intensité variable. Le premier bruit à la pointe est souvent soufflé, dur, râpeux, prolongé. Les syncopes sont fréquentes. En un mot, éréthisme et tachycardie, telles sont les deux caractéristiques du cœur dans le Béribéri.

Des troubles circulatoires importants accompagnent ces troubles cardiaques. On compte de 80 à 140 pulsations à la minute. Le pouls est dépressible, irrégulier. Il traduit fidèlement les poussées de tachycardie qui ont des tendances à se

reproduire chaque trois à quatre jours. Nous avons, d'autre part, quelquefois trouvé du microtisme.

Les grands œdèmes, résultant des troubles cardiaques dont il est fait mention ici, ont été rares. Le malade n° 86 a présenté un œdème généralisé aux membres inférieurs, au scrotum, à la paroi abdominale et au péritoine. Généralement les hydropisies se sont limitées aux membres inférieurs (région pré-tibiale de préférence), à la face (bouffissure modérée sans cyanose des lèvres), au bras. Nous n'avons jamais constaté d'hydrothorax. Le sang, coloré par les procédés ordinaires, nous a permis de constater de la polynucléose dans quelques cas. Nous avons trouvé, d'autre part, l'hématozoaire de Laveran dans un seul cas (Obs. n° 42, petites formes endoglobulaires).

Les cas graves accusent une sensation de soif assez vive. Les digestions sont parfois lentes, s'accompagnant de troubles dyspeptiques. L'intestin est évacué chaque jour dans des conditions normales. La recherche des parasites intestinaux, chez tous nos malades, a abouti aux constatations suivantes :

1° Malades présentant des Ankylostomes	33,33	p. 4000
2° Malades présentant des Ankylostomes et Douves . .	7,01	—
3° Malades présentant des Ankylostomes et Ascaris . .	3,51	—
4° Malades présentant des Douves	5,27	—
5° Malades non parasités	50,87	—

Pour donner à ces chiffres leur physionomie réelle, nous devons ajouter que les béribériques n'absorbèrent que 3 gr. de thymol. Les parasites intestinaux se sont montrés, d'autre part, plus fréquents et plus variés chez des malades entrés à l'hôpital pour des affections d'ordre médical ou chirurgical étrangères au Béribéri.

La matité de la rate à la percussion s'étend, dans quelques cas, sur trois à quatre travers de doigt; mais c'est là un phénomène assez rare. En général, cette matité n'est point perceptible.

L'urine des malades ne contient jamais d'albumine.

Les fonctions génitales sont quelquefois supprimées. Les téguments, surtout dans la convalescence des œdèmes, présentent un état pityriasique. Nous n'avons constaté, chez les malades entrant dans nos expériences, ni adénites spécifiques

ni cicatrices de chancres antérieurs. Nous avons relevé une fois une éruption de nature spécifique, chez un malade éliminé de notre statistique (Obs. n° 35).

La courbe de la température est caractérisée par un plateau se maintenant entre 36 degrés et 37 degrés. Nous devons mentionner, toutefois, une légère élévation thermique accompagnant l'entrée du malade à l'hôpital.

Nous ne saurions, enfin, terminer cette étude clinique sans attirer l'attention, d'une façon toute spéciale, sur la coexistence du Béribéri avec une épidémie concomitante d'oreillons. Ce fait, qui a été mentionné déjà, méritait d'être mis en évidence ici.

Les autopsies faites ont porté sur des béribériques décédés à la suite d'accidents brusques. Les corps étaient dans un bon état de nutrition et présentaient un développement musculaire normal. Quelques-uns avaient un peu d'infiltration oedémateuse de la face. Tous présentaient de l'épanchement péricardique, et le poids du cœur au-dessus de la moyenne. Le myocarde était pâle, décoloré. Les poumons étaient souvent congestionnés; les épanchements pleurétiques et l'ascite, très rares. La rate était le plus souvent hypertrophiée. Les reins étaient souvent congestionnés. La plupart des malades présentaient à la face interne de l'estomac et du duodénum des suffusions sanguines, d'étendue, de situation et d'importance très variables. Il a été trouvé un *ascaris lombricoïde* dans l'estomac d'un sujet et dans le duodénum d'un autre. Chez la moitié des malades, les méninges étaient congestionnées, et, dans un cas, il y avait un foyer hémorragique important dans l'hémisphère cérébral gauche.

En résumé, épidémie mixte, participant du Béribéri sec et du Béribéri humide, et de gravité moyenne, avec prédominance marquée des accidents cardiaques, telle nous paraît être la caractéristique de l'épidémie de Béribéri qui a sévi cette année dans les troupes indigènes du Cap Saint-Jacques.

III. — EXAMEN DES URINES ET DU SANG.

1° *Urine*. — Les urines de béribériques présentent ceci de particulier, qu'elles ne contiennent jamais d'éléments patholo-

giques. A peine y décèle-t-on parfois des peptones, et toujours en quantité très faible. Nous n'avons jamais rencontré d'albumine, de nucléo-albumine, de sucres, d'alkaptone, de pigments hématiques ou biliaires, d'urobiline, d'acétone, d'acide oxybutyrique ou acétylacétique.

Le plus souvent, on y trouve, en suspension, des éléments anatomiques du rein, surtout des tubes hyalins, parfois porteurs d'un petit nombre de leucocytes.

Leur composition physiologique est d'une pauvreté extraordinaire en matières dissoutes, organiques et minérales. Dans certains cas graves d'œdème généralisé, observés dans le service de M. le médecin-major Ferrandini, à Choquan (1), l'un de nous a rencontré des urines de densité 1003, donnant par vingt-quatre heures : 15 gr. 74 seulement de matières dissoutes ; 1 gr. 73 de cendres ; 0 gr. 54 de chlorure de sodium ; 0 gr. 82 d'acide phosphorique ; 9 gr. 50 d'urée.

Dans les cas ordinaires, ces chiffres sont un peu plus élevés, mais encore très faibles ; voici les résultats moyens de quinze analyses, se rapportant à quinze cas de Béribéri bien caractérisés et de gravité moyenne, en apparence.

Volume de 24 heures.	1.400 cent. cubes.
Réaction	Faiblement acide.
Densité.	1008,6
Eau.	1082,4
Éléments dissous.	27,4
Matières organiques	18,9
Urée	41,5
Cendres (réelles).	8,5
Chlorure de sodium	5,2
Acide phosphorique (P ² O ⁵).	0,9

Malheureusement, ces résultats se rapprochent tellement de ceux que fournissent les urines des sujets en bonne santé apparente, qu'ils ne peuvent être d'aucune utilité pour le diagnostic. Mais il n'en est pas de même, nous le verrons ailleurs, lorsqu'on étudie les origines des accidents béribériques.

Nous donnons ci-dessous des chiffres moyens, provenant de huit examens d'urines de sujets sains, de 18 à 45 ans et de 42 à

(1) Nous prions M. le médecin-major Ferrandini d'agréer tous nos remerciements pour le précieux et savant concours qu'il a bien voulu nous offrir à l'hôpital de Choquan.

57 kilogrammes. Nous rapprochons ces résultats d'une urine normale d'Européen.

	ANNAMITE	EUROPÉEN
Volume de 24 heures	1.097 cent. cubes.	De 1.400 à 1.500 c. cubes.
Réaction.	Faiblement acide.	Acide.
Densité	1011,8	1.018 à 1.022
Eau	1080,4	1.350 à 1.450
Éléments dissous	29,4	48 à 52
Matières organiques	18,6	36 à 38
Urée	9,6	25 à 38
Cendres (réelles)	10,8	12 à 14
Chlorure de sodium.	8,7	10 à 12
Acide phosphorique (P^2O^5)	0,8	2,50

Nous donnons plus loin, au chapitre VI, des moyennes provenant de cinq examens d'urines de malades, après traitement par le son.

2° *Sang*. — Nous avons également examiné le sang de six malades, en opérant sur 4 à 5 cent. cubes de ce liquide, prélevé à l'aide d'une seringue dans une veine du pli du coude. Ces malades étaient au nombre des quinze dont nous avons observé les urines, et les dosages ci-dessous ont été pratiqués dans les huit jours de leur entrée à l'hôpital. Nos résultats se rapportent à 100 grammes de sang.

	BÉRIBÉRIQUES — Moyennes de 6 analyses.	SUJETS annamites sains. — 2 analyses.	SANG d'Européen.
Eau	81,12	79,90	78,80
Extrait sec.	19,17	20,09	21,15
Matières organiques	18,04	19,17	20,23
Cendres	1,10	0,92	0,96

Il ressort de ce tableau que le sang des béribériques est notablement plus pauvre en matières organiques, que le sang des individus sains (différence 1,13 p. 100) et, à plus forte raison, plus pauvre que le sang des Européens (différence 2,19 p. 100), dont la nourriture est plus riche.

Le taux des éléments minéraux variant peu, il s'ensuit que le sang des béribériques est notablement plus riche en eau que le sang des individus sains.

IV. — LE SON DE PADDY.

Le son qui a servi à nos expériences provenait des usines à décortiquer de Cholon. Il est connu dans le commerce sous la désignation : « Son de Paddy, première qualité ».

Au point de vue anatomique, c'est un mélange de diverses couches cellulaires comprenant : 1° Un spermodermes formé de trois assises de cellules aplaties, écrasées entre l'albumen et le péricarpe : 2° une couche de cellules larges, polyédriques, gorgées de substances protéiques, désignées sous le nom de cellules à gluten.

Au point de vue chimique, sa composition est la suivante, comparée à celle du riz :

	SON DE PADDY	RIZ BLANC
Eau	12,90	12,80
Protéines	9,87	9,12
Graisses	7,20	0,29
Matières non azotées	63,93	76,99
Cendres	6,10	0,80
	100 »	100 »
Phosphore total	1,41	0,20

Employé aussi frais que possible, il subissait, avant de servir à la préparation dont nous donnons plus loin la formule, un passage à travers un tamis métallique n° 60, dans le but de séparer les parcelles de périsperme (balles), entraînées par les opérations de décortilage et capables d'irriter les parois du tube digestif.

V. — ACTION PRÉVENTIVE DU SON DE PADDY.

Les règlements empêchant de donner du riz fraîchement décortiqué ou riz rouge aux militaires indigènes et de faire prendre, par conséquent, le son en même temps que le repas, le son de riz a été donné sous la forme pilulaire, préparé de la façon suivante :

Son de riz tamisé	400 grammes.
Sirup de sucre	60 —
Alcoolé d'essence de menthe du Codex . . .	1 cent. cube.

Faire une masse pilulaire et diviser en 40 boulettes. Ces pilules furent préparées, sur place, dans les infirmeries du Cap. L'essai de traitement préventif commença, au 5^e régiment d'artillerie, le 1^{er} juillet 1909 et prit fin le 1^{er} mars 1910.

Les indigènes des 5^e et 12^e batteries furent mis d'office au traitement préventif : leur effectif était d'environ 80 hommes. Les hommes des 8^e, 9^e et 11^e batteries, au nombre de 160, constituèrent le lot témoins. Les deux lots contenaient des individus déjà touchés par le Béribéri. Ils furent, au mois d'octobre, modifiés par les libérations et l'arrivée des nouvelles recrues.

Du 1^{er} juillet au 15 septembre, les hommes en expériences reçurent 20 grammes de son par jour. Il n'y eut aucun cas de Béribéri dans la série traitée, contre 1 cas de première invasion et 3 récidives chez les témoins. Du 15 septembre au 1^{er} mars, la ration journalière est portée à 40 grammes. Nous constatons 4 cas de Béribéri dans le lot en expérience, et 6 chez les témoins. Un des militaires du lot soumis au son et atteint de Béribéri est signalé comme suivant irrégulièrement le traitement. Il y eut aussi 3 récidives dans le lot soumis au son et une seule dans le lot témoin.

Du 1^{er} mars au 1^{er} mai, après que l'expérience eût cessé, il y eut un cas de Béribéri dans une des batteries qui avaient pris du son et quatre dans celles qui constituaient le lot témoin.

En ce qui concerne les 123 recrues incorporées en octobre 1909, parmi les 42 recrues qui prirent 40 grammes de son jusqu'au 1^{er} mars 1910, il n'y eut pas de Béribéri, tandis qu'il y eut sept cas parmi les 81 recrues des batteries constituant le lot témoin.

Au détachement de tirailleurs, les expériences de traitement préventif commencèrent le 23 juin 1909. Un ordre rendit nécessaire l'assentiment des indigènes soumis au son. Ceux-ci ne furent donc pas pris au hasard et désignés d'office. Les volontaires, au nombre de 210, appartenaient aux quatre compagnies. Les hommes ne prenant pas de son étaient 311. Sur les 210 tirailleurs soumis au son, 37 avaient déjà eu le Béribéri : le lot témoin renfermait 49 anciens béribériques.

La composition des deux lots fut modifiée en octobre par les libérations. Huit hommes du lot soumis au son, 37 du lot témoin furent libérés. Les expériences furent arrêtées fin janvier.

Les quantités de son distribuées aux tirailleurs ont été du 23 juin au 9 août, 20 grammes; du 9 août au 15 septembre, 30 grammes; du 15 septembre au 1^{er} février 40 grammes.

Les résultats furent les suivants, en ce qui concerne les premières atteintes du Bérubéri. Du 23 juin au 9 août, il y eut 3 cas dans le lot soumis au son, 9 cas dans le lot témoin, dont deux suivis de décès. Du 9 août au 15 septembre, il y eut 1 cas dans le lot soumis au son et 12 dans le lot témoin. Du 15 septembre au 1^{er} février, il n'y eut aucune première atteinte parmi les hommes prenant du son et 33 cas parmi les témoins dont 4 suivis de décès. Ces 33 cas se sont produits chez d'anciens soldats. Comme nous ne fûmes point autorisés à faire entrer des recrues dans la série traitée, nous avons cru devoir négliger dans cette statistique 31 cas de Bérubéri survenus parmi les recrues. Les jeunes et les anciens soldats sont dans des conditions trop différentes pour pouvoir être comparés.

Sur les 37 hommes soumis au son et qui avaient eu des atteintes de Bérubéri avant le 23 juin, 12 ont présenté des récidives malgré le son. Deux d'entre eux ont eu deux récidives chacun et 1 est décédé.

Parmi les 49 hommes du lot témoin qui avaient eu le Bérubéri avant le commencement des expériences, 14 présentèrent des récidives : 2 d'entre eux eurent chacun deux récidives. Il n'y eut pas de décès.

En résumé, du 23 juin au 9 août, les hommes prenant 20 grammes de son et ayant eu une atteinte ont fourni 17 cas p. 1.000, les témoins ont eu 34 cas p. 1.000. Du 9 août au 15 septembre, les hommes qui ont pris 30 grammes de son ont eu 5 cas p. 1.000, les témoins ont eu 45 cas p. 1.000. En octobre, le lot des indigènes soumis au son est réduit à 165 hommes et le lot des témoins à 189. Il n'y a aucun cas de première atteinte de Bérubéri parmi ceux qui prennent du son, tandis que le lot témoin du 15 septembre au 1^{er} février a une morbidité de 174 p. 1.000.

VI. — ACTION CURATIVE DU SON DE PADDY.

Les expériences sur les propriétés curatives du son de paddy ont commencé, à l'ambulance du Cap Saint-Jacques, à la date

du 15 septembre 1909 et se sont continuées sans interruption, jusqu'au 5 avril 1910. Pendant cette période, il y eut 119 entrées pour Béribéri.

Pendant le premier mois, tous les malades, sans distinction, furent mis au régime du son. Mais à compter du 15 octobre la méthode alternante fut employée et, à leur entrée, les malades se trouvaient classés dans le lot des témoins ou celui des traités.

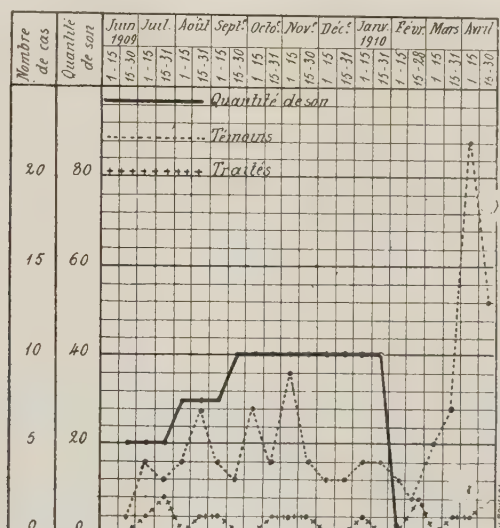


FIG. 4. — Expériences sur le pouvoir préventif du son de Paddy.

Du mois de novembre 1909 à celui d'avril 1910, l'affluence des malades atteints du Béribéri fut telle, qu'une semaine sur deux ces malades étaient évacués directement sur l'hôpital de Choquan.

Sur les 119 malades dirigés sur l'ambulance, 85 observations seulement sont retenues, les autres sont éliminées pour des raisons diverses. Nous notons un cas de fièvre paludéenne, une syphilis et 25 malades chez lesquels les symptômes présentés ne furent pas suffisants pour permettre le maintien du diagnostic. Enfin, 7 malades arrivés à l'hôpital avec des accidents béribériques graves, moururent après quelques heures d'hospitalisation. Ces derniers ne sauraient donc entrer dans

l'expérience. Les malades dont le diagnostic fut maintenu se décomposent ainsi dans les deux séries.

	SÉRIE TRAITÉE	SÉRIE TÉMOIN
Cas légers	26	10
Cas de gravité moyenne	14	13
Cas sérieux	13	9
Totaux	53	32

Nous faisons bien entendu toutes nos réserves sur la valeur du pronostic dans le Bérubéri. Il n'est point impossible d'observer des accidents foudroyants dans des cas considérés comme légers ou guéris.

Le son de paddy fut préparé comme nous l'avons indiqué au chapitre précédent. La dose journalière prescrite a oscillé entre 40 et 350 grammes suivant la gravité des cas (1). Les malades de cette série restèrent au régime ordinaire et ne furent l'objet d'aucune médication spéciale. Ils prirent néanmoins du thymol comme ceux de la série témoin, pour permettre l'évacuation des parasites intestinaux.

Le lot témoin fut traité suivant la thérapeutique généralement employée pour cette affection. En dehors de la médication cardiaque (caféine, digitale), les malades furent soumis au régime lacté absolu dès leur arrivée. D'autre part, ils prirent des lavements purgatifs, de l'eau-de-vie allemande, de l'huile de foie de morue, auxquels il faut ajouter l'iodure de potassium, le cacodylate de soude, la liqueur de Fowler et la quinine.

Du régime lacté absolu, les malades furent ramenés à l'alimentation ordinaire d'une façon progressive, en passant par les potages, les jus de viande, le pain et la viande grillés. Dans le régime des malades de cette série, entrain une ration de viande.

La marche du Bérubéri dans l'un et l'autre lot a paru sensiblement la même. A part un cas qui eut après quelques jours d'hospitalisation une issue fatale dans le lot témoin (Obs. n° 25).

(1) Nous ne saurions toutefois affirmer que cette dose élevée a été scrupuleusement consommée. Un Européen, dont nous sommes sûrs, suivant volontairement ce traitement, a difficilement atteint la dose de 200 grammes en 24 heures, sans aucun trouble digestif, du reste.

tous évoluèrent vers la guérison. Les cas, même d'apparence bénigne, nécessitèrent en général une hospitalisation minima d'un mois. Les cas graves firent des séjours de plusieurs mois à l'hôpital. Les œdèmes disparaissent en général rapidement, les symptômes nerveux rétrocedent ensuite. Les accidents observés du côté du cœur sont extrêmement tenaces et persistent même souvent après la sortie de l'hôpital. Le pourcentage des rechutes est de 31,25 p. 100 chez les témoins, de 20,75 p. 100 chez les traités. Nous notons, d'autre part, deux réformés et deux décès dans la série témoin; un réformé et un décès dans la série traitée. Ce dernier décès s'est produit cinq mois après l'hospitalisation.

Donnons, en terminant, quelques-unes des observations urologiques, relevées par l'un de nous à l'hôpital de Choquan, après traitement par le son, à la dose de 60 grammes par jour, associé au régime ordinaire des indigènes. Du 1^{er} septembre 1909 au 1^{er} janvier 1910.

SALLE N° 6.	DURÉE DU TRAITEMENT en jours.	POIDS DU MALADE		DENSITÉ DE L'URINE		POIDS DES ÉLÉMENTS DISSOUS par 24 heures	
		initial.	final.	initiale.	finale.	initial.	final.
N° 6	82	45 ^k »	50 ^k »	1005,8	1012,4	22,7	38,9
N° 11	113	39 »	45 »	1007,2	1013,3	17,2	25,3
N° 15	91	41 »	49,5	1003,3	1018,4	16,8	34,57
N° 22	134	34 »	49 »	1008,7	1019 »	23,6	44 »
N° 12	70	63 »	71 »	1009 »	1011 »	35,8	55,7

Sous l'influence du son, le poids des malades augmente régulièrement, en même temps que s'élève la quantité des matières dissoutes dans l'urine et, par suite, la densité. L'une et l'autre peuvent atteindre les chiffres de l'urine normale fournie par un régime alimentaire européen (1).

(1) Ces expériences, longues et coûteuses, en raison de l'éloignement du cap Saint-Jacques, ont été faites aux frais de l'Institut Pasteur de Saigon. Nous prions M. le Dr Yersin, directeur des Instituts Pasteur d'Indo-Chine, d'agréer tous nos remerciements, pour le large crédit qu'il a bien voulu nous ouvrir.

CONCLUSIONS.

1° La forme clinique du Béribéri observé au Cap Saint-Jacques (juin 1909-avril 1910), participe du Béribéri sec et du Béribéri humide, avec prédominance des accidents cardiaques.

2° Le son de paddy, employé même à haute dose, n'a, en général, provoqué aucun trouble digestif.

3° Employé préventivement, à la dose de 40 grammes par jour, au détachement des tirailleurs notamment, il a présenté nettement une influence protectrice. Par contre, son action, *à cette dose*, a semblé nulle chez les hommes dont la première atteinte était antérieure aux expériences.

4° Au point de vue curatif, à la dose de 40 grammes et au-dessus, le son employé comme moyen de traitement unique, *sans rien changer à l'alimentation ordinaire des indigènes*, a donné les mêmes résultats que les nombreux agents thérapeutiques préconisés jusqu'à ce jour, *associés au régime européen*. Il présente l'avantage d'être plus simple, infiniment moins coûteux, et toujours sous la main de l'indigène.

Nous ne saurions terminer ce travail sans adresser nos respectueux remerciements à M. le gouverneur général de l'Indo-Chine, à M. le général Geil, commandant en chef, à M. le médecin inspecteur Primet, pour le bienveillant intérêt qu'ils nous ont témoigné.

Nous adressons également un souvenir respectueusement ému, au regretté général de Beylié, qui nous aida à surmonter bon nombre de difficultés.

Enfin, nous remercions vivement le commandant Gay, qui participa de tout son pouvoir à la bonne organisation de nos expériences.

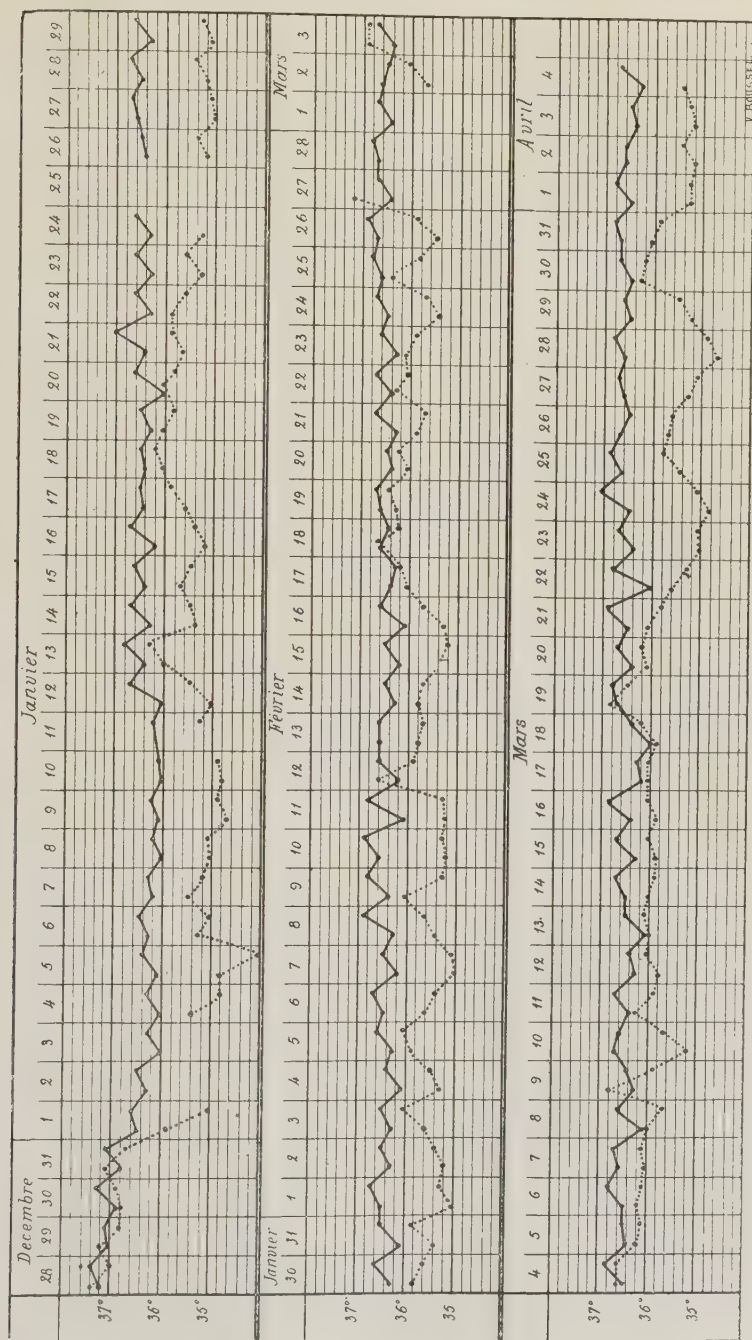


FIG. 5.

BIBLIOGRAPHIE

- ADRIANI (P.). — Beriberi en de rijstvergift-hypothese. *Geneesk. courant.*, Amst. 1903, LVII, 181-183.
- P. VAN ANDEL. — A Contribution to the etiology and treatment of Beriberi. *Journal of Tropical med.*, t. XII, 1909, p. 63-64.
- ANDERSON (W.). — Kakké. *St-Thomas Hosp. Rep.*, VII, 1876.
— Lectures on Kakké, Yokohama, 1879.
- ANDRIEUX. — Épidémie de Béribéri observée à Poulo-Condor, 1897-1898. *Ann. de méd. et hyg. col.*, 1900, III, p. 183-189.
- ARON (H.). — Phosphorus starvation with special reference to Beriberi, *Philippine Journ. of sc., B. med. sc.*, février 1910, p. 81-97.
- ARON et HOCSON. — *Idem. Loco citato*, p. 98-122.
- ASHMEAD (A.-S.). — Kakké. *Sei-i-Kwai M. J.*, Tokio, 1895, XIV, 51, 69, 87, 105, 123, 143, 159.
— Le Béribéri à Nantes. *Rev. gén. clin. et thérap.*, Paris, 1893, VII, 831.
- BAELZ (R.). — Kakké du Japon. *Arch. méd.*, nav., Paris, 1884, XLI, 330-338.
— Behandlung der Beriberi. *Handb. d. spec. Therap. immer. Krankh.*, Iéna, 1896, p. 688-696.
- BENTLEY (A. J. M.). — Beriberi; its etiology, symptoms, etc. Edimburg, London, V. S. Pentland, 255 p. in-8°.
- BRÉAUDAT (L.). — Origine alimentaire et traitement du Béribéri. *Bull. Soc. path. exot.*, t. III, 1910, p. 13-18, 65-69, 123-128, 317-323, 621-624.
- BRÉMAUD. — Note sur l'étiologie et l'hygiène préventive du Béribéri. *Arch. méd. nav.*, mai 1899, p. 369.
- BULLMORE (C.). — Béribéri. *Lancet*, London, 1900, II, 873-875.
- CHANTEMESSE et RAMOND. — Une épidémie de paralysie ascendante chez les aliénés, rappelant le Béribéri. *Ann. Inst. Pasteur*, 1898; 9, 574-590.
- CLARK (F.). — Béribéri. *Brit. M. J.*, London, 1900, I, 1152.
- DANGERFIELD (V.). — Le Béribéri. Paris, Maloine, 1905.
- DURODIÉ. — Étude sur le Béribéri. *J. M. de Bordeaux*, 1882, XII, 383-386.
- ELDRIDGE (S.). — Beriberi or the Kakké of Japon. *Pacific M. and S. J.*, déc. 1880, janv. 1881, San Francisco.
- ELLIS (W. G.). — A contribution to the pathology of Beriberi. *Lancet*, London, 1898, II, 985.
- ERNI (H.). — Tricocepholus dispar. Ein Beitrag zur Beriberi Fragt. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1886, XXIII, 614.
- EJIKMANN. — Eine Beriberi-ähnliche Krankheit der Hühnen. *Virchow's Archiv für pathologische Anatomie*, CXLVIII Band, 1897.
— Ein Versuch zur Bekämpfung der Beriberi. *Loco citato*, CXLIX Band, 1897.
— Beriberi en vœding. *Neder. Tijdschr. v. Geneesk.*, Amst., 1898, XXXIV, 275-303.
- FAJARDO (F.). — Van der Hämatozoorie der Beriberi und deren Pigment. *Centralblatt f. Bacteriol., etc.*, I Abt., Iéna, 1898, XXIV, 558-568.
— De l'hématozoaire du Béribéri. *XIII^e Congrès int. de méd.; sect. de bact.*, 1900, Paris, C. R., 116-119.
- FERIS. — Etude sur la nature du Béribéri. *Arch. méd. nav.*, Paris, 1882, XXXVIII, 81-119.
- FRASER (H.) et STANTON (A. T.). — The Etiology of Beriberi. *Philippine Journ. of sc., B. med. sc.*, t. V, f. 1, février 1910, p. 55, 65, 3 pl.
- GAYET. — Du Béribéri. *Arch. méd. nav.*, Paris, 1883, XLIII, 241-288.

GAUDUCHEAU. — Le Bériberi dans le sud de la Chine. *Bull. Soc. path. exot.*, t. III, oct. 1910, p. 544.

GLÖGNER (M.). — Die Stelling der Beriberi unter den Infectiouskrankheiten. *Arch. f. path. Anat.*, etc., Berlin, 1893, CXXXII, 50-61.

— Ueber die klinischen Formen der Beriberikrankheit. *Arch. f. path. Anat.*, etc., Berlin, 1896, CXVI, 129-162.

— Neure Untersuchungen über die Etiologie und der klinischen Verlauf der Beriberi-Krankheit. *Arch. f. Schiffs u. Tropen Hyg.*, Cassel, 1897, I, 46-125.

— On derzøk naar het verland tusschen den aard der rystwoëding in de gevangenissen op Java en Madœra en het voorkomen van Beriberi onder de geïnterneerden door Vordermann (Rev.). *Arch. f. Schiffs u. Tropen Hyg.*, Cassel, 1898, II, 39-48.

GRIMM (F.). — Ueber Beriberi. *Deutsche med. Wochenschr.*, Leipz. u. Wien, 1898, XXIV.

GRIJNS. — Over polyneuritis Gallinarum. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie*, t. VLIX, f. 2-3, p. 216.

GUÉRIN (L. E.). — Nouveau traitement du Bériberi. *Caducée*, Paris, 1903.

HAAN (J. DE). — On the Etiology of Beriberi. *Philippine Journal, of sc., B. med. sc.*, t. V, f. 1, février 1910, p. 65-71.

HAAN (DE) et GRIJNS. — Over het entbreken van antigeen en zoogenaamde antistoffen by Beriberi en Kippenneuritis (Le manque d'antigène et d'anticorps. au cours du Bériberi et de la névrite des poules). *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie*, t. XLIX, 1910, f. 2-3, p. 403.

HIGHET (H. CAMPBELL). — Beriberi in Siam. *Philippine Journ. of sc., B. med. sc.*, t. V, f. 1, février 1910, p. 73-79.

INSABATO (E.). — Il beriberi. 1902, *Clin. med. ital.*, XVI, 459-473.

JEBBING. — Over het nucleïne-gehalte van menschelijk voedsel en vooral van indische versnaperingen. *Thèse d'Amsterdam*, juin 1910, 124 p.

JEANSELME. — Le Bériberi. Masson, Paris.

KISCHBERG (E.). — Trois cas de Bériberi observés à l'Hôtel-Dieu. *Gaz. méd. Nantes*, 1893-4, XII, 10-16.

KLEM (G.). — Mere om Beriberi. *Norsk. Mg. f. Lægevidensk.*, Kristiania, 1897; XII.

KAJIURA (S.) et O. ROSENHEIM. — A contribution to the etiology of Beriberi. *Journ. of Hyg.*, t. X, avril 1910, p. 49, 1 pl.

KILBOURNE (E. D.). — Food salts in relation to Beriberi. *Philippine Journ. of sc., B. med. sc.*, t. V, f. 1, février 1910, p. 127-135.

LASNET. — Rapport sur le Bériberi observé à l'hôpital de Dakar durant l'année 1895. *Arch. méd. nav.*, Paris, 1897, LXVII, 138-210.

LACERDA (DE). — The microorganism of Beriberi. *Lancet*, London, 1886, II, 1050.

LAURENT (L.). — Rôle de l'insuffisance en matières grasses de la ration alimentaire dans l'étiologie du Bériberi. *Arch. méd. nav.*, 1899, 3, 194-216.

LE DANTEC (Bordeaux). — Présence de bactéries amylozymes dans les fèces de bériberiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. III, 3 fév. 1910, p. 63-65.

— Contribution à l'étude du Bériberi expérimental. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. III, 9 mars 1910, p. 118-121.

LEENT (I. B. VAN). — Note sur une forme mixte et peu connue du Bériberi et du scorbut, avec quelques remarques sur la thérapeutique alimentaire. *Arch. méd. nav.*, Paris, 1903, LXXIX, 275-279.

— Communication sur le Bériberi. *Cong. périod. intern. des Sc. méd.*, Compte rendu, 1879, Amst. 1880, VI, 170-194.

- MACLEOD (M.). — Beriberi and food. *Brit. m. j.*, Lond., 1897, II, 1459.
- MANSON (P.). — Tropical diseases. London, 1903, in-8°.
- MATHIS et LÉGER. — Au sujet du vœu sur le Bériberi émis par le Congrès de médecine tropicale de Manille. *Bull. Soc. méd. chir. de l'Indo-Chine*, t. I, 1910, p. 246-250.
- A propos de la présence de bactéries amylozymes dans les fèces de bériberiques. *Bull. Soc. path. exot.*, t. III, 8 juin 1910, 352.
- MIYAGI (Y.). — On Kakké. *Chugai Iji-Shimpo*, Tokio, 1894, 544, 9-17.
- MOSSÉ et DASTARAC. — Contribution à l'étude du Bériberi. *Rev. méd.*, Paris, 1895, XV, 977-1008.
- MUSSE et MORELLI. — Sur le microbe du Bériberi. *Gaz. méd. de Paris*, 1893, 85, II, 27-29.
- NEPVEU (G.). — Contribution à l'étude du Bériberi. *Marseille méd.*, 1894, XXXI, 361-375.
- Etude histologique des lésions viscérales et de la moelle épinière dans le Bériberi. *C. R. Soc. Biol.*, Paris 1894, 103, I, 302-304.
- Bacille du Bériberi. — *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 1898, CXXVI, 256.
- Bacilles intraglobulaires et intracellulaires dans le Bériberi. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1898, 10 S., p. 337-339.
- Staphylococcus albus tetragenicus dans le Bériberi. *XVI^e Cong. intern. de méd., sec. path. gén. et path. exp.*, Paris, 1900, C. R., 95-99.
- NOC (F.). — Sur la fréquence et le rôle étiologique probable de l'uncinaria americana dans le Bériberi. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXLII, 1906, p. 1232.
- Etude sur l'ankylostomiase et le Bériberi en Cochinchine. *Ann. Inst. Past.*, t. XXII, 1908, p. 896-916 et 956-981.
- Nouvelle contribution à l'étude du Bériberi en Cochinchine. *Bull. Soc. path. exot.*, t. III, 11 mai 1910, p. 315-316.
- NORMAN CONOLLY. — The clinical features of Beriberi. *Dublin J. M. Sec.*, 1901, 3 s.; CIX, 1-16.
- OGATA (S.). — Studies of the pathology of Kakke. *Tokei M. J.*, 1886, Tokio, n° 48, Av., 3.
- O'ZOUX. — Note sur le Bériberi à la Réunion. *Bull. Soc. path. exot.*, t. III, 9 mars 1910, p. 131-133.
- PEKELHARING (C. A.). — Verslagomtent de onderzoekingen naar de oorzaak der Beriberi. *Handel. v. l. Nederl. Nat en Geneesk. Cru.*, 1887, Harlem, 1, 56-62.
- De loop der Beriberi in Atjeh in de jaren 1886 en 1887. *Nederl. Tijdsch. v. Geneesk.*, Amst., 2 z., XXIV, 261-266.
- Ueber Beriberi. *Verhandl. d. X internat. med. Cong.*, 1890, Berlin, 1891, V. 16, Abth., 1-7.
- PEKELHARING et WINKLER. — Mittheilung über die Beriberi. G. Thienne, Berlin, et Leipzig, 1887.
- PEREIRA (P.). Estudo sobre a etiologica e a natureza do Beriberi. *Gaz., med. da Bahia, Uniao med. Rio de Jan.*, 1881, I, 405, 446, 485, 543, 581, 631.
- PETIT. — De l'emploi du paddy dans le Bériberi. *Ann. d'hyg. et de méd. col.*, Paris, 1903, VI, 98-108.
- POLL (HULSHOFF). — Polyneuritis gallinarum en Beriberi. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië*, t. XLIX, F. 1, 116.
- POL (J. HULSHOFF). — Beriberi-Forschungen in den niederländisch, ostindischen Kolonien, besonders in bezug auf Prophylaxis und Heilung. *Beihefte zum Arch. für. Sch. und Tropenhygiene*, 1910, B. III, 7-38.
- POTTEVIN (H.). — Origine alimentaire du Bériberi. *Bull. Soc. path. exot.*, 9 mars 1910, 128-130.

PORTGENG. — On the cause of Beriberi. *Sei-i-Kwaï M. J.*, Tokio, 1898, XVII, 537-540.

RASS (R.). — Beriberi and chronic arsenical poisoning. 1900, *Lancet*, London, II, 1677.

— Some more instances of the presence of arsenic in the hair of early cases of Beriberi. *Brit. med. J. Lond.*, 1902, II, 837.

— Arsenic in the hair of Beriberi patients from Penang. *Brit. m. J.*, Lond., 1902, I, 329-330.

SAKAKI. — Recherches sur le poison du riz dans l'étiologie du Béribéri. *Caducée*, Paris, 1903, III, 278.

SAILESWAR MUKERJIE. — Beriberi. *Brit. med. J.*, 4 juin 1910, 1372.

SALIET et LEGRAND. — Epidémie de Béribéri à Casablanca. *Presse médicale*, 31 juill. 1909.

SAMBON (W.). — A discussion on Beriberi. *Brit. m. J.*, Lond., 1902, II, 835-837.

SANEYOSKY. — Sur le Kakké. *XIII^e Cong. int. méd.; sec. méd. et chir. mil.*, 1900, C. R., 72-78.

SHEUBE (B.). — Die Beriberiepidemien in Richmond Asylum in Dublin. *Arch. f. Schiffs und Tropen Hyg.*, Leipzig, 1898, II, 329-341.

— Die Japanische Kakke. *Deutsche Arch. f. klin. med.*, 1882.

— Ueber die Beriberi. *Cong. intern. méd. colon.*, 1883, Amst., 371-376.

— Nova contribuicao para a anatomia pathologica e histologica do Beriberi. *Gaz. méd. da Bahia*, 1884, II, 20, 264, 304, 444, 494.

SALANOUÉ (H.). — Etude expérimentale du Béribéri. *C. R. Soc. biol.*, juin 1906, 1117.

SHIBAYAMA (G.). — Some observations concerning Beriberi. *Philippine Journ. of sc., B. med. se.*, t. V, f. 1, fév. 1910, 123-125.

SIMMONS (D.). — Beriberi or the Kakke of Japon. *Med. report of the imp. mar. Cust. of China*, 1889.

SIMON (M. F.). — The causes of death in Beriberi. *Lancet*, Lond., 1893, I, 467-469.

SODRÉ (A.). — Estudo nosologica do Beriberi. *Brazil med.*, Rio-de-Jan., 1891, 252-277-285-293, etc.

TAKAKI (K.). — Special report of the Kakke patients in the imperial japonese Navy from 1878-1886. *Sei-i-Kwaï M. J.*, Tokio, 1887, VI.

TAKASU (H.). — Remarks on armpit blood taken from a Beriberi patient. *Chiugay Iji Shimpō*, Tokio, 1903, 1153-1225.

TAYLOR (W.). — Studies in japonese Kakke or Beriberi. *Sei-i-Kwaï M. J.*, Tokio, 1886, V, 63-70.

THÉSE. — Noté sur le Béribéri à Poulo-Condore. *Ann. hyg. méd. col.*, n° 1, 1910, p. 16.

WRIGHT (H.). — An inquiry into the etiology and pathology of Beriberi. Vol. I et II, Lond., 1903, in-8°.

WELLINGTON (A. R.). — Notes on Beriberi. *Trans. of the Soc. of trop. med. a. hyg.*, t. II, nos 5 et 6, mai 1909, p. 226-231.

YAMAMOTO (Y.). — Ueber Centralskotom bei Kakke. *Opht. Klin.*, Stuttg., 1903, VII, 119.

IMMUNITÉ HÉRÉDITAIRE DE LA CHÈVRE VIS-A-VIS DE LA RICINE

par CH. TRUCHE et E. ALILAIRE.

La ricine qui a servi à nos expériences a été préparée, par l'un de nous, de la façon suivante :

Du tourteau de ricin, venant de l'industrie, est réduit en poudre grossière et mis à macérer dans l'eau pendant 20 à 24 heures à la température du laboratoire. La masse pâteuse obtenue est pressée, afin d'en obtenir le liquide, que l'on filtre clair ou que l'on fait couler, en mince filet, dans le double environ de son volume d'alcool à 96°, en agitant fortement. Les albuminoïdes se coagulent sous forme de flocons caséeux, qui contiennent la toxine. On laisse reposer le précipité pendant quelques minutes et on décante la partie claire, afin de remplacer cet alcool aqueux par de l'alcool plus concentré. On agite et on jette sur un filtre placé dans un entonnoir à filtration par le vide. La masse, essorée rapidement, est redissoute dans l'eau distillée, filtrée pour enlever les albuminoïdes coagulés et les sels insolubles et précipitée à nouveau par de l'alcool concentré. Onessore et on lave à l'alcool absolu deux fois, puis on fait sécher la matière, déjà pulvérulente, dans le vide.

Cette ricine, préparée d'une façon très simple, est beaucoup plus soluble dans l'eau que celle du commerce. Mais il est nécessaire, pour obtenir ce résultat, de faire la précipitation, les essorages et la dessiccation le plus rapidement possible; ce qui se conçoit facilement, étant donné le pouvoir coagulant de l'alcool.

Une ricine, conservée 20 jours dans l'alcool absolu et injectée à dose massive sous la peau d'une souris, n'a tué l'animal qu'après un temps fort long et avec les symptômes et lésions inhabituels.

Avec notre ricine (dont il a été déjà fait mention dans le travail de MM. Nicolle et Truche [ces Annales, décembre 1910]), nous avons immunisé une chèvre et un bouc. Les détails concernant cette immunisation et les propriétés des sérums des animaux traités, seront publiés ultérieurement. Nous nous contenterons, aujourd'hui, de mentionner les résultats obtenus en éprouvant 5 petits, nés de la chèvre et d'un père neuf, et un petit né d'une mère neuve et du bouc. Ces épreuves ont été

faites avec une solution contenant 1 milligramme de ricine sèche par goutte, 3 animaux, nés de parents neufs, ont servi de témoins.

Notre chèvre a eu deux gestations au cours de l'immunisation; pendant ces deux gestations, les injections de ricine ont été suspendues. Ce sont, bien entendu, des produits des deux gestations qui figurent dans le tableau ci-contre.

Ce tableau montre d'abord *l'extrême toxicité de la ricine pour la chèvre* (nous avons tué jadis, en peu de temps, un bouc de forte taille avec 4 milligrammes). Il indique ensuite que *l'immunité maternelle* semble de règle. Au début de la vie, les animaux, nés de mère immunisée, résistent admirablement à des doses plusieurs fois mortelles. Après quelques mois, cette résistance ne paraît pas avoir fléchi. Plus tard (sans doute bien avant seize mois), elle a disparu totalement; la che-

SEXE de L'ANIMAL	AGE	POIDS	ORIGINE	DOSE DE RICINE INJECTÉE (sous la peau).	RÉSULTATS
Chevreau.	2 jours.	2 970 gr.	Mère imm.; père neuf. Id. Id. Id. Id.	Ilg. (par kil. 0 milligr. 67).	Petit œdème transitoire.
Chevrette.	4 jours.	2 970 gr.		Ilg. (par kil. 0 milligr. 67).	Petit œdème transitoire.
La même.	16 mois.	27.380 gr.		IVg. (par kil. 0 milligr. 14).	Mort en moins de 48 heures.
Chevrette.	6 jours.	4.500 gr.		IVg. (par kil. 0 milligr. 88).	Œdème modéré, transitoire.
Chevrette.	3 mois.	8.200 gr.		Ilg. (par kil. 0 milligr. 24).	Petit œdème transitoire.
Chevreau.	4 mois.	9.100 gr.		IVg. (par kil. 0 milligr. 44).	Œdème modéré transitoire.
Chevrette.	3 mois.	7.650 gr.	Père imm.; mère neuve.	Ilg. (par kil. 0 milligr. 27).	Mort en 36 heures.
Chevreau.	5 jours.	2.720 gr.	Parents neufs. Id. Id.	Ilg. (par kil. 0 milligr. 70).	Mort en 1 jour.
Chevreau.	6 jours.	2.770 gr.		Ilg. (par kil. 0 milligr. 36).	Mort en 1 jour et demi.
Chevreau.	4 mois.	9.600 gr.		Ilg. (par kil. 0 milligr. 20).	Mort en 20 heures.

vrette qui avait résisté, âgée de quatre jours, à 0 milligr. 67 par kilogramme, n'a pu supporter, âgée de seize mois, 0 milligr. 14, par kilogramme.

Enfin, ce à quoi il fallait s'attendre, on a vu *l'immunité paternelle* faire défaut.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette.